

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-053426

(43)Date of publication of application : 27.02.1996

(51)Int.Cl.

C07D249/08
 A61K 31/41
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/435
 A61K 31/44
 C07D403/10
 C07D413/06
 C07D417/06
 C07D417/14
 C07D417/14
 C07D417/14
 C07D513/04
 // C07M 7:00

(21)Application number : 06-208203

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 10.08.1994

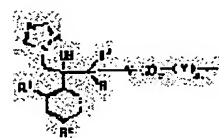
(72)Inventor : NAITO TOSHIHIKO
 HATA KATSURA
 KAKO YUMIKO
 TSURUOKA AKIHIKO
 TSUKADA ITARU
 YANAGISAWA MANABU
 TOYOSAWA ITSUO

(54) ANTIFUNGAL AGENT AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an antifungal agent having higher effects than a conventional antifungal agent and high safety in treatment for dermatomycosis and mycosis of viscus.

CONSTITUTION: This antifungal agent is expressed by the formula [R1 and R2 are each a halogen or H; R3 is H or a lower alkyl; (r) and (m) are 0 or 1; A is N or CH; W is an aromatic ring which may contain a hetero atom (N, S or O) and may be replaced or its condensed ring; X is an aromatic ring which may contain a hetero atom (N, S or O) and may be replaced, an alkanediyl, an alkenediyl or alkynediyl which may be replaced, respectively; Y is S, SO2, CS, CO, O, N-R6 (R6 is H or a lower alkyl), C=N-OR6 or (CH2)1-4; Z is H, a halogen, a lower alkyl, a lower alkoxy, OH, SH, NO2, CN or phenyl, phenoxy, imidazolyl, triazolyl or amino which may be replaced, respectively] and its acid addition salt such as a compound of formula II. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III with a compound of formula IV.



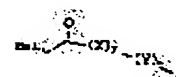
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-53426

(43) 公開日 平成8年(1996) 2月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 249/08	5 1 9			
A 6 1 K 31/41	A D Z			
31/415				
31/42				
31/425				

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-208203

(22) 出願日 平成6年(1994) 8月10日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 内藤 俊彦

茨城県つくば市小白碓616-54

(72) 発明者 畑 桂

茨城県つくば市天久保2-23-5メゾン学園301

(72) 発明者 加来 由美子

茨城県つくば市春日4-10-20セジュール春日302

(74) 代理人 弁理士 高木 六郎 (外1名)

最終頁に続く

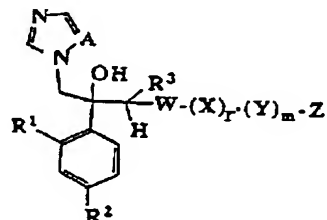
(54) 【発明の名称】 抗真菌剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 皮膚真菌症、内臓真菌症などの治療に対して有効な抗真菌剤を提供する。

【構成】 式(1)

【化118】



〔式中 R¹ 及び R² はそれぞれ同一又は異なるハロゲン原子若しくは水素原子を意味し、R³ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、r 及び m はそれぞれ同一でも異なってもよく 0 又は 1 を意味し、A は N 又は CH を意味し、W は 1 以上の置換基を有していてもよく、かつ N などのヘテロ原子を 1 以上有していてもよい芳香環などを意味し、Y は式-S-などで示される基を意味し、Z は水素原子などを意味する。〕で表わされる化合物又は

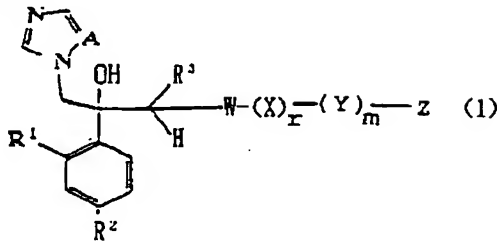
その酸付加塩、並びに該誘導体又はその酸付加塩と、それらに対して製薬的に許容し得る塩とより成る医薬組成物である。

1

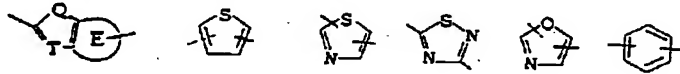
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

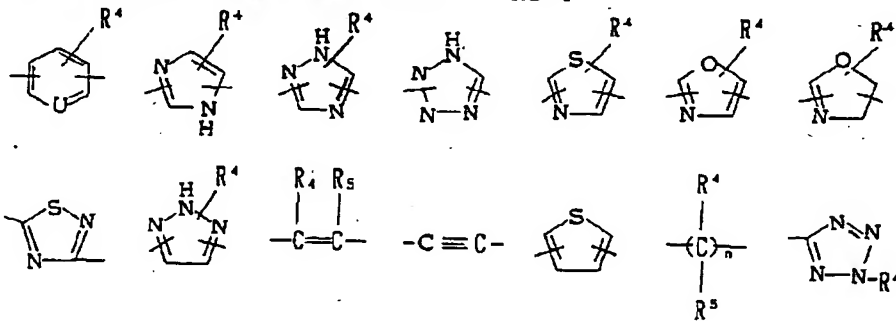
【化1】



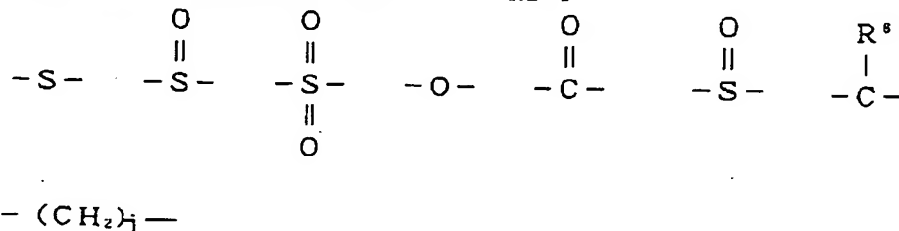
【式中R¹及びR²はそれぞれ同一又は異なるハロゲン原子若しくは水素原子を意味し、R³は水素原子又は低級アルキル基を意味し、r及びmはそれぞれ同一でも異なってもよく0又は1を意味し、AはN又はCHを意味し、Wは1以上の置換基を有していてもよく、かつN、S及びOの内から選ばれるヘテロ原子を1以上有していてもよい芳香環またはその縮合環を意味し、Xは1以上の置換基を有していてもよく、かつN、S及びOの内から選ばれるヘテロ原子を1以上有していてもよい芳香環、1以上の置換基を有していてもよいアルカンジイル基、1以上の置換基を有していてもよいアルケンジイル*



【式中QはS、O、=CH₂を意味し、Tは=CH-、=N-又は=N⁺-O⁻を意味し、環Eは式N、S、及びOより成る群から選択されるヘテロ原子1個以上を有※



【式中、Uは=CH-、=N-又は=N⁺-O⁻を意味し、R⁴及びR⁵は同一又は異なって、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、nは0又は1である)



2

*基又は1以上の置換基を有していてもよいアルキンジイル基を意味し、Yは式-S-、>SO、>SO₂、>C=S、>C=O、-O-、>N-R⁶、>C=N-OR⁶又は(CH₂)_j-（ここにR⁶は水素原子又は低級アルキル基を意味し、またjは1~4の整数を意味する）で示される基を意味し、Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルコキシ基、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、低級アルカノイル基、10以上の置換基を有していてもよいフェニル基、1以上の置換基を有していてもよいフェノキシ基、1以上の置換基を有していてもよいイミダゾリル基、1以上の置換基を有していてもよいトリアゾリル基、1以上の置換基を有していてもよいテトラゾリル基または1以上の置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。ただし、r=m=0のとき、Wがチアゾール環であり、R³がメチル基であり、そしてZが水素原子である場合を除く。】で表わされる化合物又はその酸付加塩。

【請求項2】 請求項1の一般式(1)で表される化合物において、Wがそれぞれ式：

【化2】

※していてもよい芳香環を意味する)で示される基より成る群から選択される基を意味し、Xがそれぞれ式：

【化3】

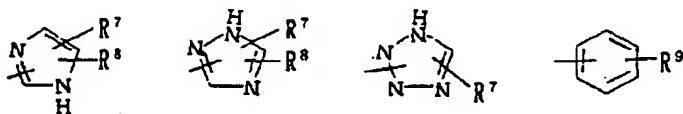
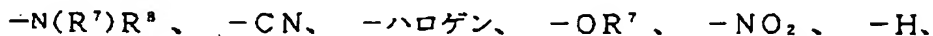
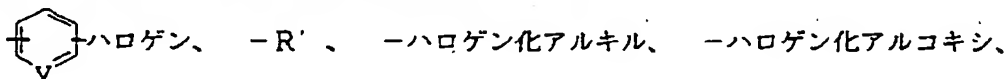
で示される基より成る群から選択される基を意味し、Yがそれぞれ式：

【化4】

3

4

(式中、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し、*ら選択される基を意味し、そして、Zが式：
jは1~4の整数を示す) で表わされる基より成る群か* 【化5】



〔式中Vは $=CH-$ 、 $=N-$ 又は $>N^+ - O^-$ を意味し、 R' は低級アルキル基を意味し、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を示し R^9 はハロゲン基、 $-CN$ 、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、 $-S(O)$ 。 R^{10} 及び $-N-(R^{10})_2$ (式中、 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基であり、nは0又は1である)より成る群から選択される基である〕で示される基より成る群から選択される基を意味するものである前記化合物又はその酸付加塩。

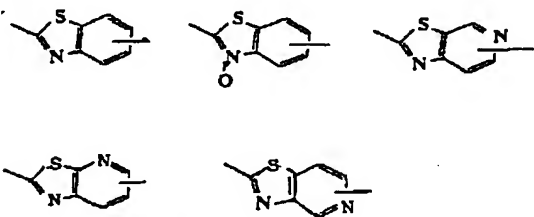
【請求項3】 請求項2で表される基のうち

【化6】



で表される基がそれぞれ式

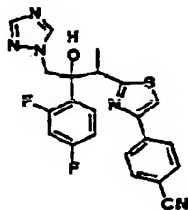
【化7】



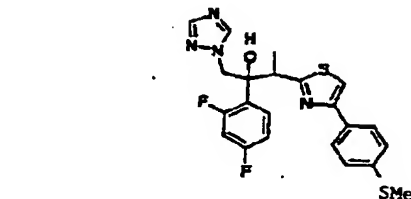
で表される基より選択される基である請求項2の化合物又はその酸付加塩。

【請求項4】 それぞれが構造式

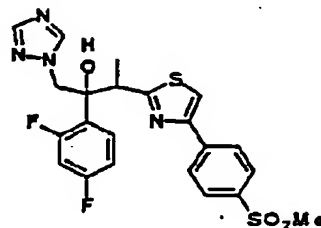
【化8】



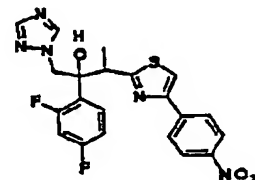
【化9】



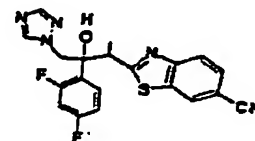
【化10】



【化11】

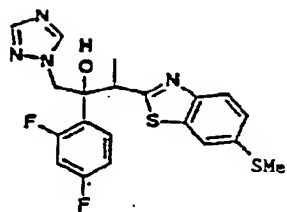


【化12】

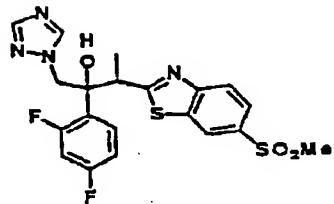


【化13】

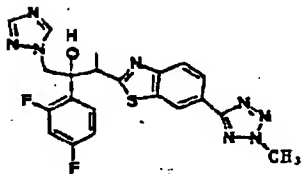
5



【化14】

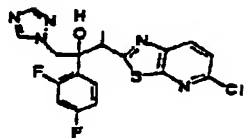


【化15】

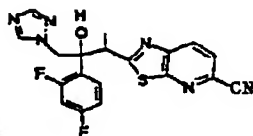


【化16】

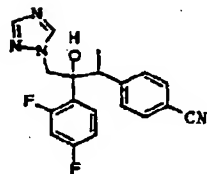
YK-18-52



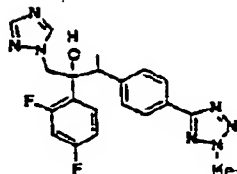
【化17】



【化18】



【化19】



を有する化合物又はその酸付加塩。

【請求項5】 光学活性な (2R, 3S) - 2 - (2, 50

(4)

特開平8-53426

6

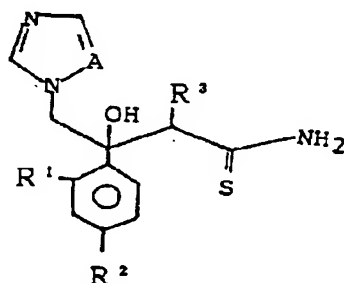
4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチルオキシランとジエチルアルミニウムシアニドとを反応させることを特徴とする光学活性な (2S, 3R) - 3-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチロニトリルの製造方法。

【請求項6】 光学活性な (2R, 3S) - 2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチルオキシランとイッテルビウムシアニドとを反応させることを特徴とする光学活性な (2S, 3R) - 3-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチロニトリルの製造方法。

【請求項7】 光学活性な (2R, 3S) - 2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチルオキシランと、アセトンシアノヒドリンとを反応させることを特徴とする光学活性な (2S, 3R) - 3-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチロニトリルを立体選択的に製造する方法。

【請求項8】 式：

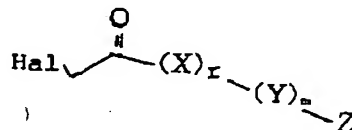
【化20】



30

(式中、A、R¹、R² 及びR³ は請求項1において定義したとおりである) で表される化合物と、式：

【化21】



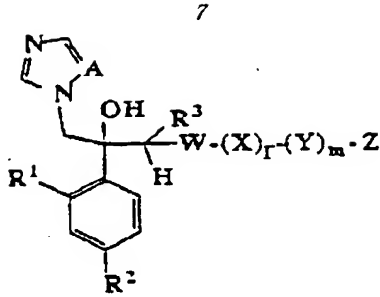
40

(式中、HalはBr又はClであり、X、Y、Z、r 及びmは請求項1において定義したとおりである) で表される化合物とを反応させることを特徴とする式：

【化22】

(5)

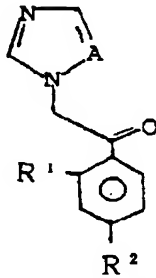
特開平8-53426



(式中、Wは置換されたチアゾール環であり、A、
R¹、R²、R³、X、Y、Z、r及びmは上記に定義
したとおりである)で表される化合物又はその酸付加塩
の製造方法。

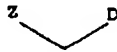
【請求項9】 式：

【化23】



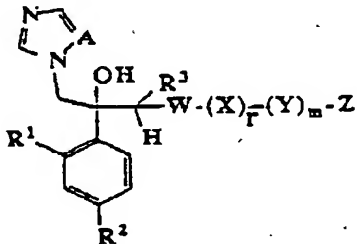
(式中、A、R¹及びR²は請求項1において定義した
とおりである)で表される化合物と、式：

【化24】



(式中、Dは置換された、又は非置換の窒素含有5員ヘ
テロ環もしくはその縮合環より成る基であり、ZはH又
はCH₃である)で表わされる化合物とを反応させるこ
とを特徴とする式：

【化25】

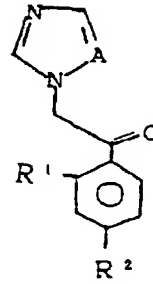


(式中、A、R¹、R²、R³、X、Y、Z、r及びm
は請求項1において定義したとおりであり、Wは置換さ
れた、又は非置換の窒素含有5員ヘテロ環もしくはその
縮合環より成る基である)で表わされる化合物又はその
酸付加塩の製造方法。

【請求項10】 式：

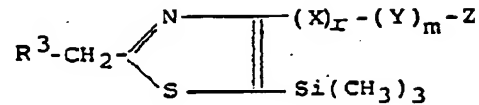
【化26】

8



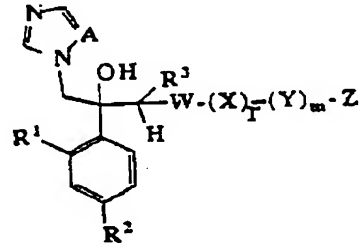
る化合物と、式：

【化27】



(式中、R³、X、Y、Z、r及びmは請求項1におい
て定義したとおりである)で表される化合物とを反応さ
せて式：

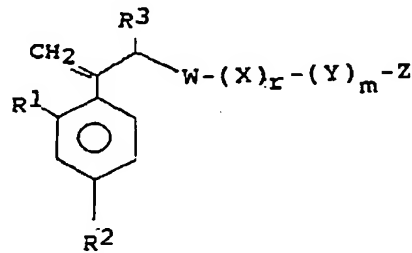
【化28】



(式中Wは置換された、又は非置換のヘテロ環もしくは
その縮合環より成る基であり、A、R¹、R²、R³、
X、Y、Z、r及びmは上記に定義したとおりである)
で表わされる化合物又はその酸付加塩を製造する方法。

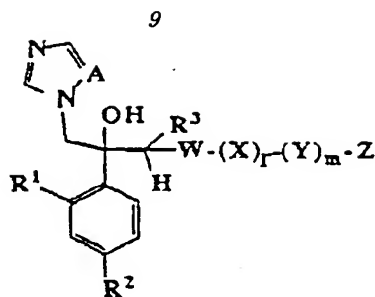
【請求項11】 式：

【化29】



(式中、R¹、R²、R³、W、X、Y、Z、r及びm
は請求項1において定義したとおりである)で表わされ
る化合物と、メタクロロ過安息香酸次いで1,2,4-トリ
アゾールナトリウム塩又は1,3-イミダゾールナトリウ
ム塩とを反応させることを特徴とする式：

【化30】



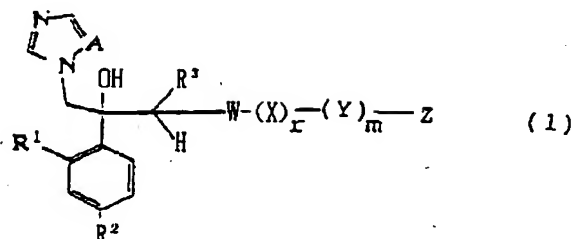
10

* (式中、A、R¹、R²、R³、W、X、Y、Z、r 及び m は上記に定義したとおりである) で表わされる化合物又はその酸付加塩の製造方法。

【請求項12】 一般式(1)

【化31】

*



〔式中 R¹ 及び R² はそれぞれ同一又は異なるハロゲン原子若しくは水素原子を意味し、R³ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、r 及び m はそれぞれ同一でも異なってもよく 0 又は 1 を意味し、A は N 又は CH を意味し、W は 1 以上の置換基を有していてもよく、かつ N、S 及び O の内から選ばれるヘテロ原子を 1 以上有していてもよい芳香環またはその縮合環を意味し、X は 1 以上の置換基を有していてもよく、かつ N、S 及び O の内から選ばれるヘテロ原子を 1 以上有していてもよい芳香環、1 以上の置換基を有していてもよいアルカンジイル基、1 以上の置換基を有していてもよいアルケンジイル基又は 1 以上の置換基を有していてもよいアルキンジイル基を意味し、Y は式 -S-、>SO、>SO₂、>C=S、>C=O、-O-、>N-R⁶、>C=N-OR⁶ 又は (CH₂)_j - (ここに R⁶ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、また j は 1~4 の整数を意味する) で示される基を意味し、Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルコキシ基、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、低級アルカノイル基、1 以上の置換基を有していてもよいフェニル基、1 以上の置換基を有していてもよいフェノキシ基、1 以上の置換基を有していてもよいイミダゾリル基、1 以上の置換基を有していてもよいトリアゾリル基、1 以上の置換基を有していてもよいテトラゾリル基または 1 以上の置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。ただし、r = m = 0 のとき、W がチアゾール環であり、R³ がメチル基であり、そして Z が水素原子である場合を除く。〕で表わされる化合物又はその酸付加塩と、製薬的に許容し得る塩とよりなる医薬組成物。

【請求項13】 抗真菌剤である請求項12記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗真菌剤に関する。詳しくは、本発明は皮膚真菌症や、内臓真菌症などの治療に対して有効な抗真菌剤に関する。更に詳しくは、本発明は、抗真菌剤として有用な窒素含有 5 員ヘテロ環又はその縮合環系の化合物及びその酸付加塩に関する。本発明は、また、このような化合物及びその酸付加塩の製法、並びに該化合物とそれに対して製薬的に許容し得る塩とより成る医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはアムホテリシン B などが使用されて来たが、最近ではアゾール系の合成抗真菌剤が開発されるに至った。しかしながら、これらアゾール系の薬剤においても、免疫機能の減弱した患者ではその効果の点で、更に優れた抗真菌剤の出現が切望されている。

【0003】 アゾール系の合成抗真菌剤として、例えば特開昭57-70885号公報にはトリアゾール化合物が開示されている。また、特開昭60-224689号公報には、(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-メチル-カルビノール誘導体が開示されている。

【0004】

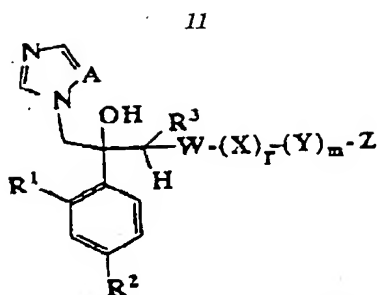
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の抗真菌剤よりも優れた効果を有し、安全性の高い抗真菌剤を提供しようとするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は鋭意研究の結果、式(1)

【0006】

【化32】



【0007】〔式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ同一又は異なるハロゲン原子若しくは水素原子を意味し、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を意味し、 r 及び m はそれぞれ同一でも異なってもよく0又は1を意味し、 A はN又はCHを意味し、 W は1以上の置換基を有していてもよく、かつN、S及びOの内から選ばれるヘテロ原子を1以上有していてもよい芳香環またはその縮合環を意味し、 X は1以上の置換基を有していてもよく、かつN、S及びOの内から選ばれるヘテロ原子を1以上有していてもよい芳香環、1以上の置換基を有していてもよいアルカンジイル基、1以上の置換基を有していてもよいアルケンジイル基又は1以上の置換基を有していてもよいアルキンジイル基を意味し、 Y は式 $-S-$ 、 $>SO$ 、 $>SO_2$ 、 $>C=S$ 、 $>C=O$ 、 $-O-$ 、 $>N-R^6$ 、 $>C=N-OR^6$ 又は $(CH_2)_j-$ （ここに R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し、また j は1~4の整数を意味する）で示される基を意味し、 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルコキシ基、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、低級アルカノイル基、1以上の置換基を有していてもよいフェニル基、1以上の置換基を有していてもよいフェノキシ基、1以上の置換基を有していてもよいイミダゾリル基、1以上の置換基を有していてもよいトリアゾリル基、1以上の置換基を有していてもよいテトラゾリル基または1以上の置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。ただし、 $r=m=0$ のとき、 W がチアゾール環であり、 R^3 がメチル基であり、そして Z が水素原子である場合を除く。〕

【0008】で表わされる化合物、又はその酸付加塩が優れた抗真菌性を有することを見出し、本発明を完成した。

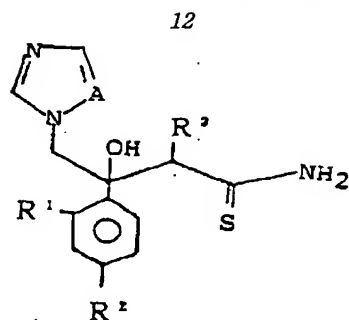
【0009】本発明の化合物は、種々の合成ルートによって製造することが出来るが、それらのうちのいくつかを次に例示する。

【0010】ルートI

式：

【0011】

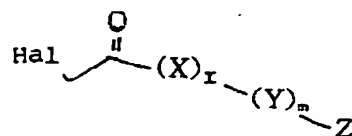
【化33】



10 【0012】（式中、 A 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に定義したとおりである）の化合物と式：

【0013】

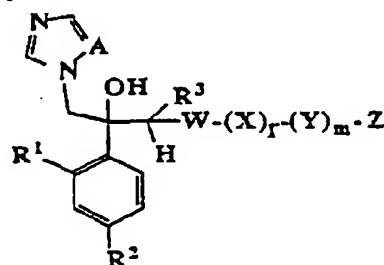
【化34】



20 【0014】（式中 Hal はBr又はClであり、 X 、 Y 、 Z 、 r 及び m は先に定義したとおりである）の化合物とを反応させることにより式：

【0015】

【化35】



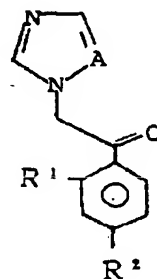
【0016】（式中、 W は置換されたチアゾール系より成る基であり、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 、 Z 、 r 及び m は先に定義したとおりである）で表される化合物を得る。

【0017】ルートII

式：

【0018】

40 【化36】

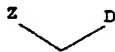


50 【0019】（式中、 A 、 R^1 及び R^2 は先に定義した

13
とおりである) の化合物と式:

【0020】

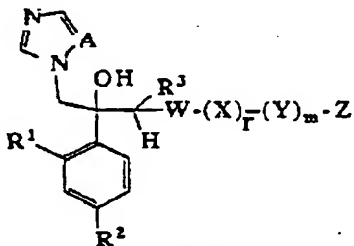
【化37】



【0021】 (式中、Dは置換された、又は非置換の窒素含有5員ヘテロ環もしくはその縮合環より成る基であり、ZはH又はCH₃である) の化合物とを反応させることにより式:

【0022】

【化38】



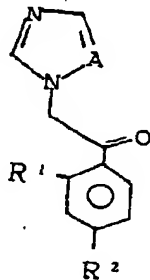
20
【0023】 (式中、Wは置換された、又は非置換の窒素含有5員ヘテロ環もしくはその縮合環であり、A、R¹、R²、R³、X、Y、Z、r及びmは先に定義したとおりである) で表される化合物を得る。

【0024】 ルートIII

式:

【0025】

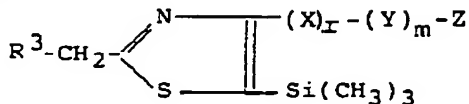
【化39】



【0026】 (式中、A、R¹及びR²は先に定義したとおりである) の化合物と式:

【0027】

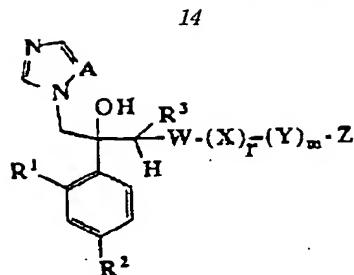
【化40】



【0028】 (式中R³、X、Y、Z、r及びmは先に定義したとおりである。) で表される化合物とを反応させることにより式:

【0029】

【化41】



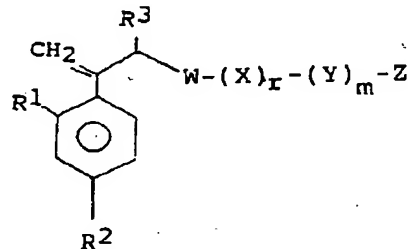
10
【0030】 (式中、Wは置換された、又は非置換の5員ヘテロ環もしくはその縮合環より成る基であり、A、R¹、R²、R³、X、Y、Z、r及びmは先に定義したとおりである) で表される化合物を得る。

【0031】 ルートIV

式:

【0032】

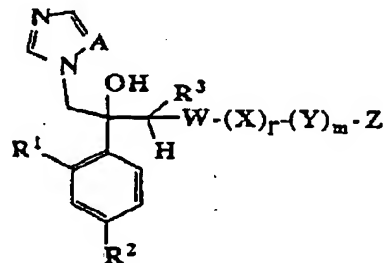
【化42】



【0033】 (式中、R¹、R²、R³、W、X、Y、Z、r及びmは先に定義したとおりである) の化合物と、メタクロロ過安息香酸、次いで1,2,4-トリアゾールナトリウム塩又は1,3-イミダゾールナトリウム塩とを反応させることにより式:

30
【0034】

【化43】



40
【0035】 (式中、A、R¹、R²、R³、W、X、Y、Z、r及びmは先に定義したとおりである) で表される化合物を得る。

【0036】 本発明の化合物の酸付加塩の酸としては、塩酸、硫酸など通常の無機酸ならびに酢酸、クエン酸などの有機酸を使用することができる。好ましい酸は塩酸及び酢酸である。

【0037】 本発明で使用し得る溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコールなどのポリ

アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トリイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾロン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、ギ酸、酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸などの有機酸類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、二硫化炭素などの硫化炭素類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

【0038】本発明に係る化合物或いはその酸付加塩について、これと製薬的に許容し得る塩としては、次のものを例示することが出来る。

【0039】すなわち、無機系の塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；アンモニウム塩；テトラエチルアンモニウム塩；ベタイン塩などの4級アンモニウム塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；塩酸塩；臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩が挙げられる。

【0040】また、有機系の塩としては、例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、タウリン塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機スルホン酸塩、アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、グリシン塩などのアミノ酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチ

ルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミン塩などが挙げられる。

【0041】実施例

次に製造例、実施例及び実験例を掲げて本発明を更に具体的に説明する。但し、本発明はこれらの製造例実施例及び実験例のみに限定されるものではない。

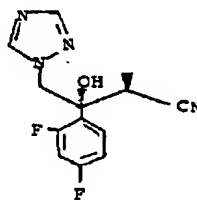
【0042】製造例1

原料1の製造

(2S,3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチロニトリル

【0043】構造式

【化44】



【0044】光学活性な(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン5g(20.0mmol)をトルエン40mlに溶かした溶液に窒素雰囲気下にジエチルアルミニウムシアニド(1.0Mトルエン溶液)80mlを加え、50℃で12時間加熱した。そこに水10ml、1N-HCl 120mlを順次滴下し、室温で2時間攪拌した。フロリジルパッドで濾過したのち、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水と飽和食塩水を1:1の比率で混合した液で4回洗浄し、最後に飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、光学活性な(2S,3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチロニトリル3.15gを得た(56.6%)。この生成物の物性を下記に示す。

【0045】mp:181-182℃

NMR:δ 溶媒(CDCl₃)

1.17(3H, d, J=7.2Hz) 3.29(1H, q, J=7.2Hz) 4.82(1H, d, J=14.0Hz)

4.97(1H, d, J=14.0Hz) 5.44(1H, d, J=0.8Hz) 6.74-6.82(2H, m)

7.39-7.46(1H, m) 7.83(1H, s) 7.84(1H, s)

MS:MH⁺=279

【0046】製造例2

別法による原料1の製造

イッテルビウムクロライド6水和物388mg(1mmol)を減圧下120℃で6時間放置した。それを窒素雰囲気下テトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、-78℃に冷却した。そこにn-ブチルリチウム(1.63Mヘキサン

溶液) 1.9mlを滴下し、室温で5分間攪拌し、次いで-78℃に冷却した。そこにトリメチルシリルシアニド 0.8mlをゆっくり滴下し、-78℃で10分間、次いで室温で5分間攪拌し、-78℃に冷却した。そこに光学活性な(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン128mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン1mlに溶解した溶液を滴下し、室温まで自然昇温させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、残渣をジエチルエーテルより再結晶して、光学活性な(2S,3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチロニトリル81mgを得た(58.2%)。

【0047】製造例3

別法による原料1の製造

氷冷したテトラヒドロフラン50mlを溶液中に、リチウム水素化合物478mg(60.0mmol)を加えて懸濁させる。10分間後に、この懸濁液にアセトンシヤノヒドリン[(CH₃)₂C(OH)CN]5.4g(63.5mmol)を滴下して、更に室温で1.5時間攪拌を続けた。これに、光学活性な(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン5g(20.0mmol)を加え、7時間還流した。この反応液に酢酸エチル100mlを加え、次に水100ml及び塩化ナトリウム水溶液50mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。これを濾過し、濾液を減圧濃縮した後、ジイソプロピルエーテル50mlを加えて濾取して光学活性な(2S,3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチロニトリル4.2g(76.0%)を得た。

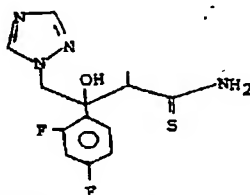
【0048】製造例4

原料2の製造

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-チオアミド-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの製造

【0049】構造式

【化45】



【0050】製造例1、2又は3において得られた原料1のラセミ体3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリア

ゾール-1-イル)ブチロニトリル(14g)にH₂O 14ml, ジチオリン酸O, O-ジエチル(73ml)を加え30分間加熱還流した。反応液を室温に戻しH₂Oを加えてAcOEtで抽出、AcOEt層を、H₂O及び飽和NaCl水溶液で洗浄、MgSO₄で乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトフラフィー(SiO₂ 300gCH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂中1%MeOH溶液、次いでCH₂Cl₂中2%MeOH溶液、次いでCH₂Cl₂中3%MeOH溶液)で精製後CH₂Cl₂-IPEで再結晶すると目的物(8.1g)が得られた。なお原料1のラセミ体の代りに原料1の光学活性体を使用し、同様にして光学活性の原料2を得ることができる。

【0051】この生成物の物性を下記に示す。

【0052】mp: 164~167℃

NMR: δ 溶媒(CDCl₃)

1.11(3H, d, J=7.1Hz) 3.69-3.72(1H, m) 4.55(1H, d, J=14.3Hz)

5.08(1H, d, J=14.3Hz) 6.71-6.80(2H, m) 7.42-7.48(1H, m)

7.80(1H, brs) 7.94(1H, s) 8.41(1H, brs)

MS: MH⁺ = 313

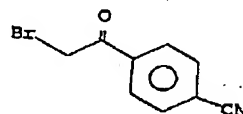
【0053】製造例5

原料3の製造

2-プロモ-4'-シアノアセトフェノンの製造

【0054】構造式

【化46】



【0055】4'-シアノアセトフェノン(10g)をCHCl₃ 100mlに溶解させ、48% HBrを1ml加えた。ここにBr₂(3.7ml)のCHCl₃(10ml)溶液を室温で滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液にH₂O 飽和NaHCO₃水溶液を加え中和した。CHCl₃層をH₂O 飽和NaClで洗浄、MgSO₄乾燥後CHCl₃を留去した。得られた固体をAcOEt-nHexより再結晶すると目的物が(3.49g)得られた。この生成物の物性を下記に示す。

【0056】mp: 82~84℃

NMR: δ 溶媒(CDCl₃)

4.44(2H, s) 7.81-7.84(2H, m) 8.09(1H, d, J=8Hz) 8.23(1H, d, J=8Hz)

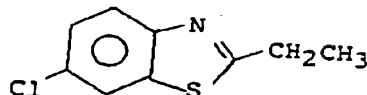
【0057】製造例6

原料4の製造

2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの製造

【0058】構造式

【化47】



【0059】2-アミノ-5-クロロチオフェノール(2.618g)をN-メチルピロリドン(6ml)に溶解し、プロピオニルクロリド(1.57ml)を加えて130℃で1.5時間加熱した。反応液に酢酸エチルと重曹水を加えて分液し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにて精製(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)し、2-エチル-6-クロロベンゾチアゾール(2.3g)を得た。この生成物の物性を下記に示す。

【0060】状態: 固体

NMR: δ 溶媒(CDCI₃)

1.47(3H, t, J=7.4Hz) 3.14(2H, q, J=7.4Hz) 7.40(1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz)

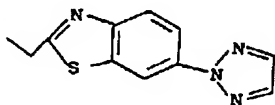
7.81(1H, d, J=2.0Hz) 7.86(1H, d, J=8.8Hz)

【0061】製造例7

2-エチル-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾールの製造

【0062】構造式

【化48】



【0063】1H-1,2,3トリアゾール(10.0g)をジメチルホルムアミド(280ml)に溶解し、60%鉍油分散水素化ナトリウム(5.79g)を10分間にわたり、少しずつ加えた。続いて4-フルオロニトロベンゼン(18.6g)のジメチルホルムアミド溶液(40ml)を室温にて滴下し、50℃にて9時間加熱撹拌した。反応混合物を400mlの飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、水200mlを加えた。これを酢酸エチル(400ml×1, 200ml×2)にて抽出し、酢酸エチル層を水洗し、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:1)にて精製すると、4-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)-ニトロベンゼン(11.5g)が得られた。

【0064】4-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)-ニトロベンゼン(5.75g)をエタノール300mlに溶解し10%パラジウム-炭素(0.58g)とヒドラジン-水和物(15.0g)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温で冷却し、セライト濾過した。濾液を一旦、減圧濃縮し、水500mlを加え、酢酸エチル(200ml, 100ml×2)にて抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮すると4-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)-アニリン(5.0g)が得られた。このものは、精製することなく、次の反応に用いた。

【0065】前反応で得られた4-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-アニリン(5.0g)を酢酸55mlに溶解し、チオシアン酸アンモニウム(6.0g)を加え、

氷冷下、撹拌した。このものに臭素(1.62ml)の酢酸20ml溶液を30分間かけて滴下した。その後、室温まで昇温し、室温にて4時間撹拌した。

【0066】反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水を滴下し、pH6に調整した。生じた沈殿物を濾取し、水洗、続いて冷エタノールで洗浄し、減圧乾燥したところ、2-アミノ-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(5.6g)が得られた。

【0067】2-アミノ-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(2.8g)をN, N-ジメチルホルムアミド(60ml)に溶解し、亜硝酸イソアミル(8.66ml)を加え、65℃にて20分間加熱撹拌した。反応混合物を100mlの水にあげ、酢酸エチル(100ml×3)にて抽出した。有機層を水洗、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)により精製すると、6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(1.1g)が得られた

【0068】6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(1.1g)をエタノール(90ml)に懸濁させ、ヒドラジン、一水和物12mlを加え、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後水20mlを加え、酢酸を用いて、pHを約7に調整した。酢酸エチルにて3回抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮すると、2-アミノ-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)-チオフェノール(2.3g)が得られた。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

【0069】2-アミノ-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)-チオフェノール(2.3g)をN-メチルピロリドン(8ml)に溶解し、プロピオニルクロリド(0.472ml)を加え、70℃にて5時間加熱撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル4:1→1:1)にて精製すると目的物2-エチル-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(940mg)が得られた。この生成物の物性を下記に示す。

【0070】状態: 固体

NMR: δ 溶媒(DMSO-d₆)

1.49(3H, t, J=7.7Hz) 3.17(2H, q, J=7.7Hz) 7.83(2H, s)

8.03(1H, d, J=8.80Hz)

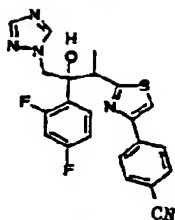
8.20(1H, dd, J=8.8, 3.2Hz) 8.55(1H, d, J=8.8Hz)

【0071】実施例1

構造式

【化49】

21



【0072】の化合物の製造。

【0073】2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-チオアミド-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (原料2) (156mg) を、EtOH (2ml) に溶解し、2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノン (原料3) (224mg) を加え1時間加熱還流した。反応液をSat. NaHCO₃ 水溶液で中和しAcOEt で抽出、H₂O 飽和NaCl 水溶液で洗浄、MgSO₄ 乾燥後AcOEt を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂ 20g, CH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂ 中1%MeOH溶液) で精製後IPE で結晶化すると目的物が(109mg) 得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0074】mp : 196-197 °C

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1.23(3H, d, J=8.0Hz) 4.09(1H, q, J=8.0Hz) 4.26(1H, d, J=14.3Hz)
4.92(1H, d, J=14.3Hz) 5.74(1H, s) 6.78-6.85(2H, m) 7.4
8-7.54(1H, m)
7.64(1H, s) 7.69(1H, s) 7.75(1H, d, J=8.1Hz) 7.85(1H, s)
8.03(1H, d, J=8.1Hz)

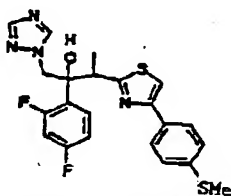
MS : MH⁺ = 438

【0075】実施例2

構造式

【0076】

【化50】



【0077】で表される化合物の製造。

【0078】実施例1に記載の手順と同様な手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代わりに、2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノンを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0079】状態 : 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1.23(3H, d, J=7.2Hz) 2.54(3H, s) 4.05(1H, q, J=7.2Hz)
4.28(1H, d, J=14.4Hz)
4.88(1H, d, J=14.4Hz) 6.13(1H, s) 6.75-6.85(2H, m) 7.3
3(2H, br-d, J=8.4Hz)

22

7.42(1H, s) 7.46-7.54(1H, m) 7.66(1H, s) 7.82(2H, br-d, J=8.4Hz) 7.92(1H, s)

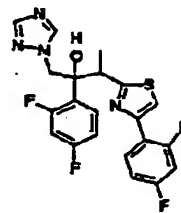
MS : MH⁺ = 459

【0080】実施例3

構造式

【0081】

【化51】



【0082】で表わされる化合物の製造。

【0083】実施例1に記載の手順と同様な手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代わりに、2-ブロモ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノンを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0084】状態 : 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1.23(3H, d, J=7.1Hz) 4.07(1H, q, J=7.1Hz) 4.26(1H, d, J=14.4Hz)
4.89(1H, d, J=14.4Hz) 5.93(1H, s) 6.77-6.83(2H, m) 6.9
2-6.98(1H, m)
7.00-7.05(1H, m) 7.47-7.54(1H, m) 7.67(1H, s) 7.68(1H, s)
7.88(1H, s)
8.13-8.19(1H, m)

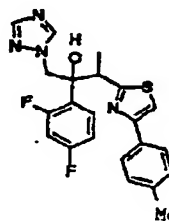
MS : MH⁺ = 449

【0085】実施例4

構造式

【0086】

【化52】



【0087】で表わされる化合物の製造。

【0088】実施例1に記載の手順と同様な手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代わりに、2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノンを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0089】状態 : 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1.23(3H, d, J=7.1Hz) 2.41(3H, s) 4.04(1H, d, J=7.1Hz)
4.28(1H, d, J=14.3Hz)

4.88(1H, d, J=14.3Hz) 6.24(1H, s) 6.76-6.84(1H, s) 7.27(2H, d, J=8.3Hz)

7.40(1H, s) 7.47-7.53(1H, m) 7.65(1H, s) 7.80(2H, d, J=8.3Hz) 7.94(1H, s)

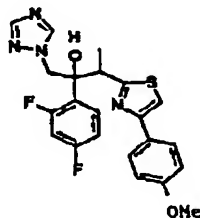
MS: MH⁺ = 427

【0090】実施例5

構造式

【0091】

【化53】



【0092】で表わされる化合物の製造。

【0093】実施例1に記載の手順と同様な手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代りに、2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノンを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0094】状態：固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.23(3H, d, J=7.1Hz) 3.88(3H, s) 4.04(1H, q, J=7.1Hz)

4.28(1H, d, J=14.3Hz)

4.87(1H, d, J=14.3Hz) 6.24(1H, s) 6.76-6.84(2H, m) 7.00(2H, d, J=8.2Hz)

7.32(1H, s) 7.47-7.53(1H, m) 7.65(1H, s) 7.84(2H, d, J=8.2Hz) 7.94(1H, s)

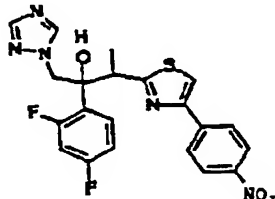
MS: MH⁺ = 443

【0095】実施例6

構造式

【0096】

【化54】



で表わされる化合物の製造。

【0097】実施例1に記載の手順と同様な手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代りに、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノンを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0098】mp: 180-182 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.25(3H, d, J=7.1Hz) 4.11(1H, d, J=7.1Hz) 4.27(1H, d, J=14.2Hz)

4.94(1H, d, J=14.2Hz) 5.70(1H, s) 6.79-6.85(2H, m) 7.43-7.55(1H, m)

7.70(1H, s) 7.71(1H, s) 7.85(1H, s) 8.08(2H, d, J=9.0Hz) 8.32(2H, d, J=9.0Hz)

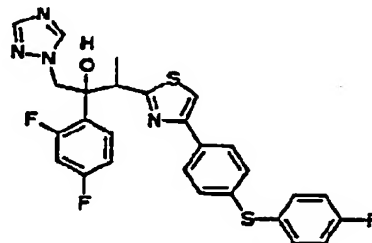
MS: MH⁺ = 458

【0099】実施例7

構造式

10 【0100】

【化55】



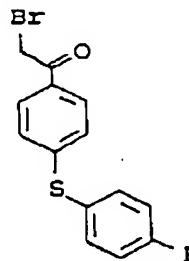
20 【0101】で表わされる化合物の製造。

【0102】60%水素化ナトリウム 1.570gをDMF 30mlに懸濁させた溶液に、4-フルオロチオフェノール5gを加え、室温で5分間かくはんした。そこに、4'-フルオロアセトフェノン 4.9gを加え、80℃で3.5時間かくはんした。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、ついで飽和食塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去して、4-フルオロ-4'-アセチルフェニルスルフィド10.008gを得た。

30 【0103】これより製造例5に記載の手順と同様な手順により構造式

【0104】

【化56】



40

【0105】で表わされる中間体化合物を製造し、これを2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代りに使用して実施例1に記載の手順と同様な手順により目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0106】状態：固体

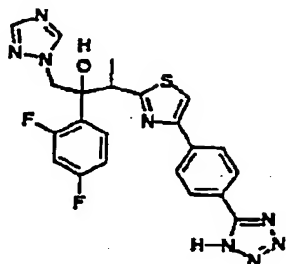
NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.22(3H, d, J=7.0Hz) 4.05(1H, q, J=7.0Hz) 4.26(1H, d, J=14.6Hz)

4.88(1H, d, J=14.6Hz) 6.04(1H, s) 6.76-6.85(2H, m)

50 7.07(2H, br-dd, J=8.4, 8.4Hz) 7.32(2H, br-d, J=8.4Hz)

7.44(1H, br-s)
 7.44(2H, br-dd, J=8.4, 8.4Hz) 7.45-7.54(1H, m) 7.66(1H, s)
 7.82(2H, br-d, J=8.4Hz) 7.89(1H, s)
 MS: MH⁺ = 539
 【0107】実施例8
 構造式
 【0108】
 【化57】



【0109】で表される化合物の製造。

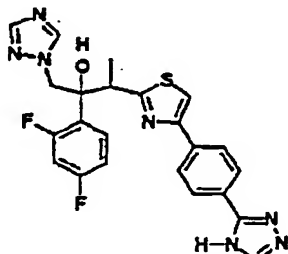
【0110】実施例1の化合物400mgをN-メチルピロリドン4mlに溶解させ、NaN₃ 123mg, Et₃N·HCl 260mgを加え、油浴外温 100℃で6.5時間加熱しさらにNaN₃ 31mg, Et₃N·HCl 65mgを加え90℃で20時間反応させた。反応液にCH₂Cl₂を加え、塩を濾別し、反応液を留去した。残渣にEtOH, アセトン、H₂O, 1N HClを加え放置すると、固体が析出した。これを濾取すると目的物が390mg得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0111】mp: 166-169℃
 NMR: δ 溶媒 (DMSO-d₆)
 1.14(3H, d, J=7.3Hz) 4.11(1H, q, J=7.3Hz) 4.37(1H, d, J=14.6Hz)
 4.87(1H, d, J=14.6Hz) 6.08(1H, s) 6.91-6.96(1H, m) 7.18-7.25(1H, m)
 7.27-7.34(1H, m) 7.62(1H, s) 8.11(2H, d, J=8.5Hz) 8.20(2H, d, J=8.5Hz)
 8.22(1H, s) 8.29(1H, s)
 MS: MH⁺ = 481

【0112】実施例9

構造式

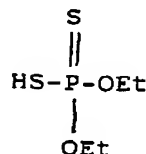
【0113】
 【化58】



【0114】で表される化合物の製造。

【0115】実施例1の化合物 800mgをH₂O(4ml)に懸濁させ、式:

【0116】
 【化59】



【0117】で表される化合物2.6ml(16.479mmol)を加え30分間、加熱還流した。反応液にH₂Oを加えAcOEt抽出、H₂O飽和NaCl洗浄MgSO₄乾燥後、AcOEtを留去した。得られた残渣を精製せずアセトン10mlに溶解させCH₂Cl₂ 0.45mlを加え、40℃で40分間、攪拌した。反応液にH₂Oを加えAcOEt抽出H₂O飽和NaCl洗浄MgSO₄乾燥後、AcOEtを留去した。得られた残渣を精製せずEtOH 10mlに溶解させNH₂NHCHO 220mg, Et₃N 0.26ml、H₂SO₄ 1滴を加えて1時間加熱還流した。反応液にH₂Oを加え、AcOEt抽出H₂O飽和NaCl洗浄MgSO₄乾燥後AcOEtを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 50g, CH₂Cl₂, 次いでCH₂Cl₂中1%MeOH溶液、次いでCH₂Cl₂中2%MeOH溶液)で精製して目的物が369mg得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0118】状態: 固体

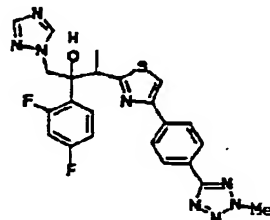
NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)
 1.24(3H, d, J=7.1Hz) 4.08(1H, q, J=7.1Hz) 4.34(1H, d, J=14.4Hz)
 4.91(1H, d, J=14.4Hz) 6.15(1H, s) 6.79-6.85(1H, s) 7.52-7.56(2H, m)
 7.69(1H, s) 7.97-7.99(3H, m) 8.14(2H, d, J=8.2Hz) 8.25(1H, s)

MS: MH⁺ = 480

【0119】実施例10

構造式

【0120】
 【化60】



【0121】で表されるの化合物の製造。

【0122】実施例8の化合物250mgをDMF 3mlに溶解させCsCO₃ 174mgを加え、油浴外温60℃で30分加熱しCH₂Cl₂ 0.05mlを加え、室温で30分攪拌した。反応液にH₂Oを加えAcOEtで抽出し水、飽和NaCl水溶液で洗浄、MgSO₄乾燥後AcOEtを留去した。得られた残渣をカラムクロ

27

マトグラフィー(SiO₂ 30g、CH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂中1%MeOH溶液、次いでCH₂Cl₂中2%MeOH溶液)で精製して目的物が125mg得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0123】mp: 191-193 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.25(3H, d, J=7.0Hz) 4.09(1H, q, J=7.0Hz) 4.29(1H, d, J=14Hz) 4.33(3H, s)
4.92(1H, d, J=14Hz) 6.01(1H, s) 6.77-6.85(2H, m) 7.49-7.55(1H, m) 7.58(1H, s)
7.67(1H, s) 7.91(1H, s) 8.04(2H, d, J=8.2Hz) 8.24(2H, d, J=8.2Hz)

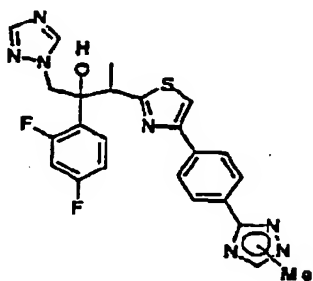
MS: MH⁺ = 495

【0124】実施例11

構造式

【0125】

【化61】



【0126】で表わされる化合物の製造。

【0127】実施例9の化合物 200mgをアセトン5mlに溶解させK₂CO₃ 60.6mg CH₃I 0.03mlを加え室温で19時間攪拌した。反応液にH₂Oを加えAcOEtで抽出しH₂O。飽和NaCl洗浄、MgSO₄乾燥後AcOEtを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 40g、CH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂中0.5%MeOH溶液、次いでCH₂Cl₂中1%MeOH溶液)で精製すると目的物が142mg得られた。この生成物の物性を下記に示す。

【0128】状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.13(1H, d, J=6.0Hz) 1.25(2H, d, J=7.1Hz) 4.01-4.13(4H, m)
4.27(2/3H, d, J=14Hz) 4.29(1/3H, d, J=14Hz) 4.91(1H, d, J=14Hz) 5.45(1/3H, s)
6.08(2/3H, s) 6.70-6.84(2H, m) 7.50-7.55(2H, m) 7.67-7.68(4/3H, m)
7.79-7.81(2/3H, m) 7.93(1H, s) 7.96(1H, s) 7.98(1H, s) 8.10(1H, s)
8.19(2H, d, J=8.4Hz)

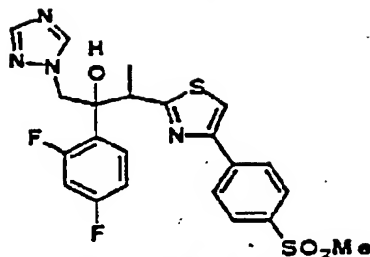
【0129】実施例12

構造式

【0130】

【化62】

28



【0131】で表わされる誘導体の製造。

10 【0132】実施例2の化合物 138mgをクロロホルム3mlに溶かした溶液にメタクロロ過安息香酸 215mgを加え、室温でかくはんした。原料消失後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を50%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルより再結晶して目的物98.5mgを得た。この生成物の物性を下記に示す。

【0133】状態: 固体

20 NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.24(3H, d, J=7.2Hz) 3.09(3H, s) 4.09(1H, q, J=7.2Hz)
4.27(1H, d, J=14.4Hz)
4.91(1H, d, J=14.4Hz) 5.78(1H, s) 6.78-6.85(2H, m) 7.47-7.55(1H, m)
7.67(1H, s) 7.69(1H, s) 7.87(1H, s) 8.02(2H, br-d, J=8.4Hz)
8.10(2H, br-d, J=8.4Hz)

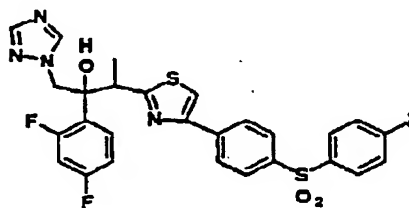
MS: MH⁺ = 491

【0134】実施例13

30 構造式

【0135】

【化63】



40 【0136】の誘導体の製造。

【0137】実施例12と同様な手順により実施例7の化合物から目的物を製造した。この生成物の物性を下記に示す。

【0138】mp: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.22(3H, d, J=7.2Hz) 4.07(1H, q, J=7.2Hz) 4.23(1H, d, J=14.4Hz)
4.90(1H, d, J=14.4Hz) 5.73(1H, s) 6.77-6.84(2H, m)
7.20(2H, br-dd, J=8.4, 8.4Hz) 7.46-7.53(1H, m) 7.63(1H, s) 7.68(1H, s)

29

7.83(1H, s) 7.97-8.07(6H, m)

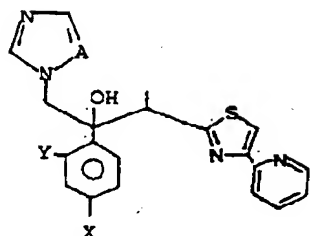
MS: MH⁺ = 571

【0139】実施例14

構造式

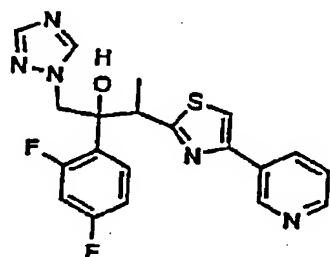
【0140】

【化64】



【0141】

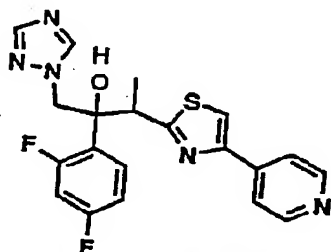
【化65】



【0142】及び

【0143】

【化66】



【0144】で表される各誘導体の製造。

【0145】実施例1と同様な手順により、ただし原料3における4-シアノフェニル部分を結合位置の異なるそれぞれのピリジル基に代えて本実施例の各化合物I、II及びIIIを得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0146】(I)

mp: 149-151 °C

NMR: δ 溶媒 (DMSO-d₆)

1.13(3H, d, J=7.1Hz) 4.07(1H, q, J=7.1Hz) 4.36(1H, d, J=14.3Hz)

4.86(1H, d, J=14.3Hz) 6.07(1H, s) 6.91-6.96(1H, m) 7.18-7.24(1H, m)

7.27-7.36(2H, m) 7.61(1H, s) 7.88(1H, t, J=8Hz) 8.11(1H, d, J=8Hz)

(16)

特開平8-53426

30

8.22(1H, s) 8.28(1H, s) 8.60-8.62(1H, m)

MS: MH⁺ = 414

【0147】(II)

mp: 148-149 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.24(3H, d, J=7.1Hz) 4.09(1H, q, J=7.1Hz) 4.27(1H, d, J=14.3Hz)

4.92(1H, d, J=14.3Hz) 5.84(1H, brs) 6.77-6.85(2H, m)

7.40(1H, ddd, J=7.8, 4.9, 0.92Hz) 7.48-7.56(1H, m) 7.58(1H, s)

10

7.68(1H, s) 7.88(1H, s) 8.21(1H, ddd, J=7.8, 2.2, 1.6Hz)

8.61(1H, dd, J=4.8, 1.6Hz) 9.15(1H, dd, J=2.2, 0.92Hz)

MS: MH⁺ = 414

【0148】(III)

状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.24(3H × 4/5, d, J=7.1Hz) 1.68(3H × 1/5, d, J=6.2Hz)

4.08-4.15(1H, m) 4.25(4/5H, q, J=14.5Hz) 4.73(1/5H, d, J=13.9Hz)

20

4.92(1/5H, d, J=13.9Hz) 4.95(4/5H, d, J=14.5Hz) 5.77(4/5H, brs)

5.88(1/5H, brs) 6.49-6.55(1/5H, m) 6.66-6.72(1/5H, m)

6.76-6.85(1H, m) 7.07-7.14(4/5H, m) 7.26(1/5H, s)

7.44(1/5H, s) 7.47-7.55(4/5H, m) 7.61-7.64(1/5H, m)

7.69(4/5H, s) 7.73(4/5H, s) 7.78-7.81(4/5H, m) 7.87(4/5H, s)

8.03(1/5H, s) 8.64-8.66(4/5H, m) 8.69-8.72(1/5H, m)

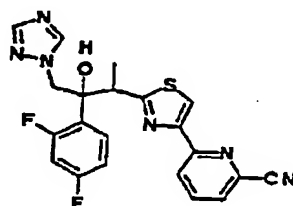
MS: MH⁺ = 414

【0149】実施例15

30 構造式

【0150】

【化67】



40 【0151】で表わされる化合物の製造。

【0152】実施例14の化合物(I) 700mg をAcOEt 7 ml, THF 5mlに溶かし、mCPBA 500mg を加え室温で1時間攪拌し、さらにmCPBA 227mg(0.882mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え5時間攪拌し、AcOEt で抽出し、亜硫酸ナトリウム水溶液、NaHCO₃ 水溶液 H₂O, NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 乾燥後、溶媒を留去した。残渣をCH₂Cl₂-IPEで結晶化しN-オキシド中間体が 510mg得られた。これを CH₂Cl₂ 5mlに溶解しTMS-CN 0.49ml を室温で加え、5分後Me₂NCOCI 50 を0.34ml加え1.5 時間加熱還流した。さらにTMS-CN 0.2

31

5ml 及び Me_2NCOC 10.17ml を加え 2.5 時間加熱還流した。反応液に NaHCO_3 水溶液を加え AcOEt で抽出、 H_2O 飽和 NaCl 水溶液で洗浄、 MgSO_4 乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー (SiO_2 40g, CH_2Cl_2 、次いで CH_2Cl_2 中 1% MeOH 溶液、次いで CH_2Cl_2 中 2% MeOH 溶液) で精製すると目的物が 198 mg 得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0153】 mp : 197-200 °C

NMR : δ 溶媒 ($\text{DMSO}-d_6$)

1.14(3H, d, J=7.0Hz) 4.07-4.11(1H, m) 4.47(1H, q, J=14.3Hz)

4.84(1H, d, J=14.3Hz) 6.10(1H, s) 6.91-6.96(1H, m)

7.18-7.22(1H, m) 7.23-7.33(1H, m) 7.61(1H, s) 7.98(1H, d, J=7.7Hz)

8.14(1H, t, J=7.7Hz) 8.21(1H, s) 8.40(1H, d, J=7.7Hz)

8.44(1H, s)

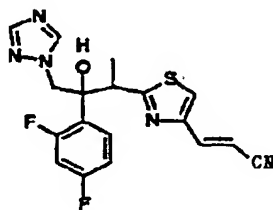
MS : $\text{MH}^+ = 439$

【0154】 実施例 16

構造式

【0155】

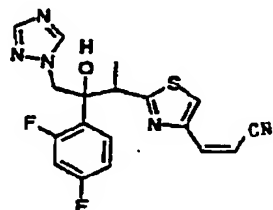
【化 68】



【0156】で表される化合物 (I) 及び

【0157】

【化 69】



【0158】で表される化合物 (II) の製造。

【0159】 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-チオアミド-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール 1.6g を EtOH 16ml にとかし、エチルプロモビルベート 0.71ml を加え 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し飽和 NaHCO_3 で中和、 AcOEt で抽出、 H_2O 飽和 NaCl で洗浄、 MgSO_4 乾燥後溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 150g, CH_2Cl_2 、次いで CH_2Cl_2 中 1% MeOH 溶液、次いで CH_2Cl_2 中 2% MeOH 溶液) で精製すると 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-

32

1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オールが 435mg 得られた。このものを 1.9g を THF 20ml に溶解し、 -78°C で 1M DIBAL トルエン溶液 5.1ml をゆつくりと加えた。40分後さらに 1M DIBAL トルエン溶液 2.3ml を同温で加えた。1時間後、反応液に -78°C で NH_4Cl 水溶液を加え室温に戻し、 H_2O を加え AcOEt で抽出、 H_2O で洗浄、 MgSO_4 乾燥後、溶媒を留去すると 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-ホルミルチアゾール-2-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オールが粗精製物として 989mg 得られた。

【0160】 THF 5ml に 60% NaH (109mg) を氷冷下加え $(\text{Et}_2\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (0.44ml) を THF 5ml に溶解させた溶液を滴下した。1時間攪拌後、上記生成物 989mg を THF 10ml に溶解させた溶液をゆつくりと加えた。室温で 30 分攪拌後、反応液に H_2O を加え AcOEt で抽出、 H_2O 飽和 NaCl で洗浄、 MgSO_4 乾燥後 AcOEt を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 60g, CHCl_3 、次いで CHCl_3 中 1% MeOH 溶液、次いで CHCl_3 中 2% MeOH 溶液) で精製すると第 1 溶出物として化合物 I が 115mg 得られ、第 2 溶出物として幾何異性体化合物 II が 220mg 得られた。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0161】 I

状態: 固体

mp : 175-177 °C

NMR : δ 溶媒 (CDCl_3)

1.19(3H, d, J=7.1Hz) 4.02(1H, q, J=7.1Hz) 4.16(1H, d, J=14.3Hz)

4.91(1H, d, J=14.3Hz) 5.47(1H, s) 6.33(1H, d, J=16.0Hz)

6.77-6.84(2H, m)

7.33(1H, d, J=16.0Hz) 7.46(1H, s) 7.47-7.51(1H, m) 7.72(1H, s) 7.82(1H, s)

MS : $\text{MH}^+ = 388$

【0162】 II

状態: 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl_3)

1.20(3H, d, J=7.0Hz) 4.05(1H, q, J=7.0Hz) 4.45(1H, d, J=14.0Hz)

4.89(1H, d, J=14.0Hz) 5.56(1H, d, J=11.9Hz) 5.78(1H, s)

6.75-6.82(2H, m)

7.17(1H, d, J=11.9Hz) 7.50-7.59(1H, m) 7.60(1H, s) 7.75(1H, s) 8.10(1H, s)

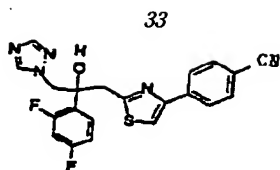
MS : $\text{MH}^+ = 388$

【0163】 実施例 17

構造式

【0164】

【化 70】



【0165】で表される化合物の製造。

【0166】実施例1の手順により、ただし2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-チオアミド-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール¹⁰の代りに2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-チオアミド-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0167】mp: 148-149 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

3.38(1H, d, J=15.2Hz) 3.87(1H, d, J=15.2Hz) 4.65(1H, d, J=14.0Hz)

4.71(1H, d, J=14.0Hz) 5.97(1H, s) 6.70-6.76(1H, m) 6.77-6.83(1H, m)

7.42(1H, s) 7.47-7.41(1H, m) 7.69-7.72(2H, m) 7.86(1H, s)

7.86-7.90(2H, m) 8.18(1H, s)

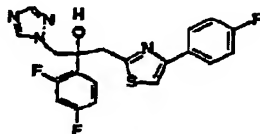
MS: MH⁺ = 424

【0168】実施例18

構造式

【0169】

【化71】



【0170】で表される化合物の製造。実施例17の手順により、ただし2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンの代りに2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノンを使用して目的化合物を得た。この生成物の物性を下記に示す。

【0171】状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

3.34(1H, d, J=15.4Hz) 3.84(1H, d, J=15.4Hz) 4.62(1H, d, J=14.0Hz)

4.71(1H, d, J=14.0Hz) 6.25(1H, s) 6.82-6.69(2H, m) 7.13-7.08(2H, m)

7.17(1H, s) 7.47-7.40(1H, m) 7.76-7.72(2H, m) 7.85(1H, s) 8.21(1H, s)

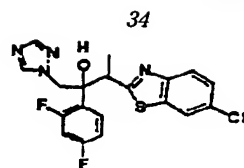
MS: MH⁺ = 417

【0172】実施例19

構造式

【0173】

【化72】



【0174】で表される化合物I及びそのジアステレオマーである化合物IIの製造。

【0175】15mlのテトラヒドロフラン中のジイソプロピルアミン(840 μl)にノルマルブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液; 313ml)を-65°Cにて滴下した後、4°Cに昇温して15分間反応させ、リチウムジイソプロピルアミド溶液を調製した。-63°Cに冷却し製造例6により製造した2-エチル-6-クロロベンゾチアゾール(988mg)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)、つづいて1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2',4'-ジフルオロアセトフェノン(1.227g)のテトラヒドロフラン溶液(12ml)を内温-60°C以下で順次滴下した。15分間反応後0°Cに昇温させて塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗い、乾燥して減圧乾固した。残渣をシリカゲルカラム精製(ジクロロメタン:メタノール=100:1)し、得られたジアステレオマー混合物をさらにシリカゲルカラム(ジクロロメタン:酢酸エチル:10:1→5:1)に付して、低極性分画の化合物I:442mgとそのジアステレオマーである高極性分画の化合物II:66mgとを得た。これら各化合物の物性を下記に示す。

【0176】I

mp: 187 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.25(3H, d, J=7.0Hz) 4.09(1H, q, J=7.0Hz) 4.27(1H, d, J=14.4Hz)

4.93(1H, d, J=14.4Hz) 5.80(1H, s) 6.85-6.78(2H, m)

7.48(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.49-7.55(1H, m) 7.67(1H, s) 7.87(1H, s)

7.90(1H, d, J=2.4Hz) 7.94(1H, d, J=8.8Hz)

MS: MH⁺ = 421

【0177】II

mp: 127-130°C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.68(3H, d, J=6.8Hz) 4.13(1H, q, J=6.8Hz) 4.71(1H, d, J=14Hz)

4.94(1H, d, J=14Hz) 5.87(1H, s) 6.46-6.50(1H, m) 6.43-6.69(1H, m)

7.09-7.16(1H, m) 7.38(1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz) 7.69(1H, s)

7.72(1H, d, J=2.0Hz) 7.80(1H, d, J=8.8Hz) 8.04(1H, s)

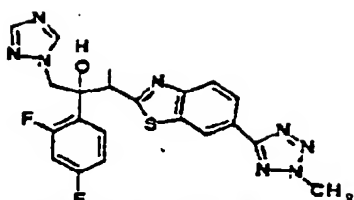
MS: MH⁺ = 421

【0178】実施例20

構造式

50 【0179】

【化73】



【0180】で表される化合物の物性。

【0181】2-エチル-6-シアノベンゾチアゾール (1.78 g)、アジ化ナトリウム (1.22 g)、トリエチルアミン塩酸塩 (2.59 g) の混合物を30mlのN-メチルピロリドン中100℃にて3時間加熱した。室温に冷却後、水150mlを加え、濃塩酸にてpHを3に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って乾燥し、溶媒を減圧留去、さらにトルエンに残った溶媒を共沸して2-エチル-6-(テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール (1.86 g) を得た。これをジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、炭酸セシウム (3.06 g) を加えて80℃で1.5時間加熱した。次いで氷冷下ヨードメタン1.17mlを加え、室温に戻して7時間かくはんした。水と酢酸エチル加え分液、有機層を水洗乾燥した。残渣をシリカゲルカラムにて精製 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) し、2-エチル-6-(2-メチル-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール (930 mg) を得た。この生成化合物を使用し、実施例19と同様にして目的化合物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0182】mp：184-185℃

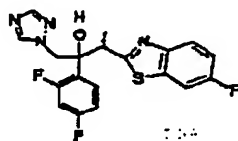
NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)
1.28(3H, d, J=7.2Hz) 4.13(1H, q, J=7.2Hz) 4.31(1H, d, J=14.2Hz) 4.44(3H, s)
4.96(1H, d, J=14.2Hz) 5.89(1H, s) 6.78-6.86(2H, m) 7.50-7.58(1H, m)
7.67(1H, s) 7.89(1H, s) 8.13(1H, dd, J=0.4Hz, 8.8Hz)
8.30(1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz) 8.74(1H, dd, J=0.4Hz, 1.6Hz)

【0183】実施例21

構造式

【0184】

【化74】



【0185】で表される化合物の物性。

【0186】実施例19と同様にして、ただし2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代わりに2-エチル-6-フルオロベンゾチアゾールを使用して目的化合物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

【0187】mp：151-153℃

NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)

1.25(3H, d, J=7.1Hz) 4.08(1H, q, J=7.1Hz) 4.28(1H, d, J=14.4Hz)
4.93(1H, d, J=14.4Hz) 5.83(1H, s) 6.77-6.85(2H, m) 7.23-7.29(1H, m)
7.49-7.56(1H, m) 7.58-7.62(1H, m) 7.67(1H, s) 7.87(1H, s)
7.96-8.00(1H, m)

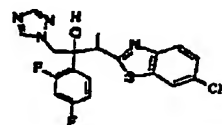
MS：MH⁺ = 405

【0188】実施例22

構造式

【0189】

【化75】



【0190】で表される化合物の物性。

【0191】実施例19と同様にして、ただし2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代わりに2-エチル-6-シアノベンゾチアゾールを使用して目的化合物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

【0192】mp：186-188℃

NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)

1.27(3H, d, J=7.2Hz) 4.16(1H, q, J=7.2Hz) 4.24(1H, d, J=14.0Hz)
4.96(1H, d, J=14.0Hz) 5.67(1H, s) 6.79-6.86(2H, m) 7.49-7.56(1H, m)
7.69(1H, s) 7.77(1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz) 7.83(1H, s) 8.11(1H, d, J=8.4Hz)
8.27(1H, d, J=1.6Hz)

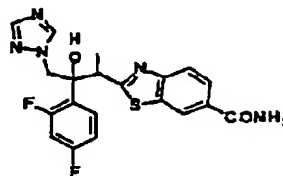
MS：MH⁺ = 412

【0193】実施例23

構造式

【0194】

【化76】



【0195】の化合物の製造。

【0196】実施例22により得られた化合物 (506mg) をメタノール (10ml) 中に懸濁させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 0.37ml 30%過酸化水素水 (0.42ml) を順次加えた。2時間室温にてかくはんし、水と酢酸エチルを加え抽出し有機層を水洗乾燥したのち、留去した。シリカゲルカラム (ジクロロメタン：メタノール=50：1→20：

37

1) にて精製し、目的化合物(311mg)を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0197】 mp : 112-117°C

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 25(3H, d, J=7.0Hz) 4. 13(1H, q, J=7.0Hz) 4. 29(1H, d, J=14.4Hz)

4. 94(1H, d, J=14.4Hz) 5. 82(1H, s) 5. 60-6. 25(2H, br)

6. 78-6. 86(2H, m) 7. 50-7. 56(1H, m) 7. 67(1H, s) 7. 87(1H, s)

7. 90(1H, dd, J=1. 6Hz, 8. 4Hz) 8. 08(1H, dd, J=0. 6Hz, 8. 4Hz)

8. 48(1H, dd, J=0. 6Hz, 1. 6Hz)

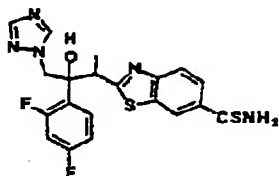
MS : MH⁺ = 430

【0198】 実施例24

構造式

【0199】

【化77】



【0200】の化合物の製造。

【0201】 実施例22により得られた化合物(507mg)とトリエチルアミン1滴をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、硫化水素ガスを室温にて飽和させ、6時間室温に放置した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液、有機層を水洗後乾燥し、濃縮したシリカゲルカラム(溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール=50: 1)にて精製。目的化合物(538mg)を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0202】 mp : 157-160°C

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 23(3H, d, J=7. 2Hz) 4. 13(1H, q, J=7. 2Hz) 4. 27(1H, d, J=14. 0Hz)

4. 94(1H, d, J=14. 0Hz) 5. 81(1H, s) 6. 78-6. 85(2H, m) 7. 24-7. 30(1H, br-s)

7. 39-7. 56(1H, m) 7. 67(1H, s) 7. 66-7. 72(1H, brs) 7. 86(1H, s)

7. 95(1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 8Hz) 8. 02(1H, d, J=8. 8Hz) 8. 59(1H, d, J=2. 0Hz)

MS : MH⁺ = 446

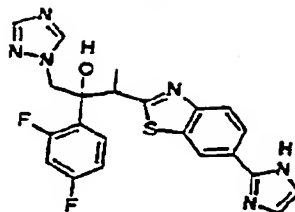
【0203】 実施例25

構造式

【0204】

【化78】

38

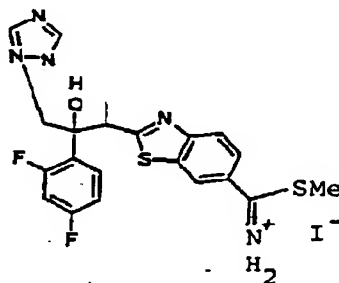


【0205】で表される化合物(ジアステレオマー 1: 1 混合物)の製造。

【0206】 実施例24により得られた化合物(2. 67g)をアセトン 130mlに懸濁、ヨードメタン1. 12mlを加えて40°Cにて8時間加熱還流した。溶媒を留去して構造式:

【0207】

【化79】



【0208】で表される中間化合物を得た。この中間化合物(584mg)をエタノール(5. 8ml)に溶解し、アミノジエチルアセタール(174 μ l)を加え5時間加熱還流した。次いで6N 塩酸(5ml)を加え1時間加熱還流した。反応液を重ソウ水と酢酸エチルで分液し、有機層を水洗乾燥し、乾固した。残渣をシリカゲルカラムにて精製(ジクロロメタン: メタノール 100: 1~10: 1)し、目的化合物を1: 1のジアステレオマー混合物として得た。

【0209】 状態: 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 27(3H, d, J=7. 2Hz) 1. 73(3H, d, J=7. 2Hz) 4. 10(1H, q, J=7. 2Hz)

4. 15(1H, q, J=7. 2Hz) 4. 32(1H, d, J=14. 0Hz) 4. 73(1H, d, J=14. 0Hz)

4. 94(1H, d, J=14. 0Hz) 4. 95(1H, d, J=14. 0Hz) 5. 92(1H, s) 5. 98(1H, s)

6. 44-6. 50(1H, m) 6. 63-6. 70(1H, m) 6. 77-6. 84(2H, m) 7. 12-7. 17(1H, m)

7. 17(1H, br-s) 7. 22(1H, br-s) 7. 50-7. 57(1H, m) 7. 66(1H, s) 7. 69(1H, s)

7. 84(1H, dd, J=1. 6Hz, 8. 4Hz) 7. 89(1H, s) 7. 91(1H, d, J=8. 4Hz)

7. 93(1H, dd, J=1. 6Hz, 8. 4Hz) 8. 05(1H, d, J=8. 4Hz) 8. 06(1H, s)

8. 27(1H, d, J=1. 6Hz) 8. 46(1H, d, J=1. 6Hz)

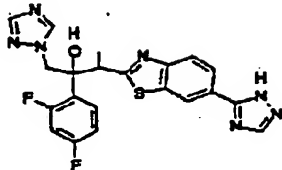
39

【0210】実施例26

構造式

【0211】

【化80】



【0212】で表される化合物の製造。

【0213】実施例25における中間化合物 (1.17 g) をエタノール (12ml) に溶解し、ホルミルヒドラジン (240 mg)、トリエチルアミン (250 μ l) 及び濃硫酸 1 滴を順次加え、室温にて40分、ついで加熱還流下1.5 時間反応させた。冷却後酢酸エチルと水とを加え抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=20: 1) にて精製し、目的化合物 (742 mg) を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0214】mp: 138-140°C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.27(3H, d, J=7.2Hz) 4.13(1H, q, J=7.2Hz) 4.33(1H, d, J=14.2Hz)

4.95(1H, d, J=14.2Hz) 5.96(1H, s) 6.78-6.86(2H, m) 7.51-7.57(1H, m)

7.67(1H, s) 7.91(1H, s) 8.10(1H, d, J=8.4Hz) 8.25(1H, d, J=8.4Hz)

8.32(1H, s) 8.69(1H, s)

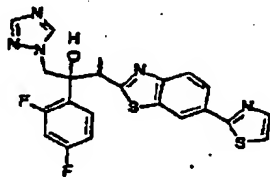
MS: MH⁺ = 472

【0215】実施例27

構造式

【0216】

【化81】



【0217】で表される化合物の製造。

【0218】実施例24により得られた化合物 (264mg) とプロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (390 μ l)、濃硫酸 1 滴をエタノール (2.5ml) 中において1 時間加熱還流した。プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (390 μ l) を加えさらに1 時間加熱還流したのち、反応液を水と酢酸エチルで分液した有機層を水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加え、沈澱物を濾取して目的化合物を得た (180mg) この化合物の物性を下記に示す。

40

【0219】mp: 153-158°C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.28(3H, d, J=7.2Hz) 4.12(1H, q, J=7.2Hz) 4.31(1H, d, J=14.2Hz)

4.96(1H, d, J=14.2Hz) 5.89(1H, s) 6.78-6.25(2H, m) 7.40(1H, d, J=3.4Hz)

7.66(1H, s) 7.89(1H, s) 7.92(1H, d, J=3.4Hz) 8.09(1H, d, J=0.4Hz)

8.10(1H, d, J=1.6Hz) 8.57(1H, dd, J=0.4Hz, 1.6Hz)

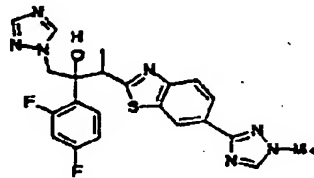
10 MS: MH⁺ = 470

【0220】実施例28

構造式A

【0221】

【化82】

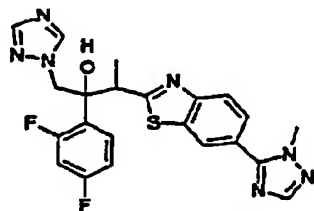


20

【0222】及び構造式B

【0223】

【化83】



30

【0224】で表される各化合物の製造。

【0225】実施例26により得られた化合物 (453mg) をアセトン (4.5ml) に溶解し、炭酸カリウム粉末 (138mg) とヨードメタン (62 μ l) を加え室温で一晩かくはんした。酢酸エチル-水で抽出、有機層を水洗、乾燥して減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム精製 (ジクロロメタン: メタノール=50: 1→30: 1) し、次いでODS カラムにより (メタノール: 水=60: 40→65: 35) で分離精製し、構造式Aの化合物 (192mg) 及び構造式Bの化合物 (52mg) を得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

40

【0226】A

mp: 180-190°C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.27(3H, d, J=7.0Hz) 4.01(3H, s) 4.11(1H, q, J=7.0Hz)

4.32(1H, d, J=14.0Hz)

4.94(1H, d, J=14.0Hz) 5.99(1H, s) 6.77-6.86(2H, m) 7.50-7.57(1H, s)

7.65(1H, s) 7.91(1H, s) 8.08(1H, d, J=8.4Hz) 8.10(1H,

50 s)

41

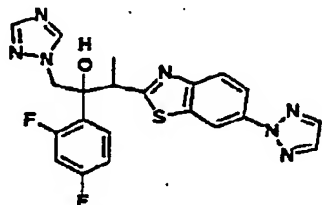
8.27(1H, dd, J=8.4Hz, 1, 6Hz) 8.67(1H, d, J=1.6Hz)
 MS : MH⁺ = 454
 【0227】B
 mp : 196-197°C
 NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)
 1.29(3H, d, J=7.2Hz) 4.07(3H, s) 4.15(1H, q, J=7.2Hz)
 4.30(1H, d, J=14.2Hz)
 4.97(1H, d, J=14.2Hz) 5.82(1H, s) 6.79-6.86(2H, m) 7.5
 0-7.58(1H, m)
 7.68(1H, s) 7.82(1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz) 7.87(1H, s)
 7.99(1H, s)
 8.16(1H, d, J=8.4Hz) 8.28(1H, d, J=1.8Hz)

【0228】実施例29

構造式

【0229】

【化84】



【0230】で表される化合物の製造。

【0231】2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代りに、製造例7により製造された原料5の2-エチル-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾチアゾール(529 mg)を使用して実施例19に記載の手順により目的化合物(120 mg)を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0232】状態：油状

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

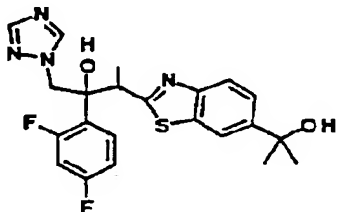
1.29(3H, d, J=7.1Hz) 4.12(1H, q, J=7.1Hz) 4.32(1H, d, J=14.2Hz)
 4.97(1H, d, J=14.2Hz) 5.87(1H, brs) 6.79-6.83(2H, m)
 7.50-7.58(1H, m)
 7.67(1H, s) 7.87(2H, s) 7.89(1H, s) 8.12(1H, d, J=9.0Hz)
 8.30(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz) 8.65(1H, d, J=2.2Hz)

【0233】実施例30

構造式

【0234】

【化85】



42

【0235】で表される化合物(ジアステレオマーの1:1混合物)の製造。

【0236】製造例7と同様な手順により2-エチル-6-メトキシカルボニルベンゾチアゾールを製造し、これをジエチルエーテル1mlに溶解させ、そこにメチルマグネシウムヨウダイド(2.0 Mジエチルエーテル溶液1.2ml)を0℃で加えた。室温で1時間かくはんした後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-メチル-2-(2-エチルベンゾチアゾール-6-イル)エタノール)(138mg)を得た。これを2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代りに使用して実施例19に記載の手順により、ただしn-ブチルリチウムの2倍量を使用して目的化合物(ジアステレオマーの1:1混合物)を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0237】mp

状態：固体

20 NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

1.25(1.5H, d, J=7.2Hz) 1.60(3H, s) 1.67(3H, s) 1.80(1.5H, d, J=8.4Hz)
 4.05-4.17(1H, m) 4.27(0.5H, d, J=14.4Hz) 4.71(0.5H, d, J=14.0Hz)
 4.90-4.95(1H, n) 6.02(0.5H, s) 6.13(0.5H, d, J=1.6Hz)
 6.44-6.51(0.5H, m)
 6.63-6.70(0.5H, m) 6.63-6.70(0.5H, m) 6.76-6.85(1H, m) 7.10-7.17(0.5H, m)
 7.50-7.56(1H, m) 7.61-7.65(0.5H, m) 7.64(0.5H, s) 7.6
 6(0.5H, s)
 7.84(0.5H, d, J=8.8Hz) 7.89(0.5H, s) 7.91(0.5H, d, J=1.6Hz)
 8.00(0.5H, d, J=8.8Hz) 8.06(0.5H, s) 8.10(0.5H, d, J=1.6Hz)

MS : MH⁺ = 445

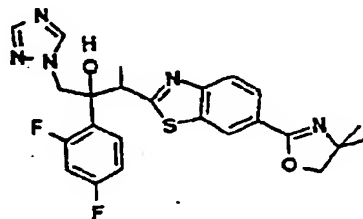
【0238】実施例31

構造式

【0239】

【化86】

40



【0240】で表される化合物(ジアステレオマーの1:1混合物)の製造。

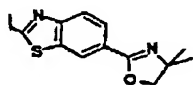
【0241】実施例30における2-エチル-6-メトキシカルボニルベンゾチアゾール(699 mg)を水-メタノ

43

ール 1 : 1 の混合溶媒 (20ml) に溶解させ、1N-NaOH 水溶液 (8ml) を加えて 4.5 時間加熱還流させた。そこに 1N-HCl 8ml、次いで食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒留去し、6-カルボキシ-2-エチルベンゾチアゾール (642mg) を得た。このもの (1.957g) を精製することなくキシレン (50ml) に溶解させ、そこに 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (6ml) を加えて、ディーンスターク管を用いて 3 日間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、構造式

【0242】

【化87】



【0243】の中間化合物を得た。この中間化合物を使用して実施例19と同様な手順により目的化合物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0244】mp

状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3 1.27(1.5H, d, $J=6.8\text{Hz}$) 1.38(3H, s) 1.42(3H, s) 1.70(1.5H, d, $J=6.8\text{Hz}$)4.08-4.18(1H, m) 4.12(1H, s) 4.18(1H, s) 4.29(0.5H, d, $J=14.4\text{Hz}$)4.74(0.5H, d, $J=14\text{Hz}$) 4.94(0.5H, d, $J=14.4\text{Hz}$) 4.95(0.5H, d, $J=14\text{Hz}$)5.90(0.5H, s) 5.94(0.5H, d, $J=1.6\text{Hz}$) 6.43-6.49(0.5H, m)

6.62-6.69(0.5H, m) 6.77-6.85(1H, m) 7.07-7.14(0.5H, m) 7.49-7.57(0.5H, m)

7.66(0.5H, s) 7.68(0.5H, s) 7.89(0.5H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.89(0.5H, s)8.00(0.5H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$) 8.03(0.5H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 8.05(0.5H, s)8.10(0.5H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$) 8.35(0.5H, d, $J=1.6\text{Hz}$) 8.53(0.5H, d, $J=1.6\text{Hz}$)MS : $\text{MH}^+ = 484$

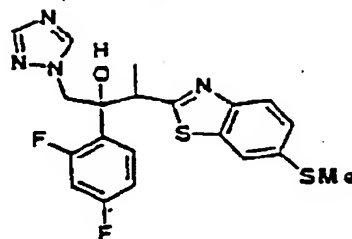
【0245】実施例32

構造式

【0246】

【化88】

44



【0247】で表される化合物 (I) 及びそのジアステレオマーである化合物 (II) の製造。

【0248】製造例7に記載の手順と同様な手順により 2-エチル-6-メチルチオベンゾチアゾールを製造し、これを使用して実施例19と同様な手順により目的化合物のジアステレオマー混合物を製造し、シリカゲルクロマトグラフィーにより化合物 (I) 及びそのジアステレオマーである化合物 (II) を分離した。

【0249】(I)

状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3 1.24(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 2.57(3H, s) 4.06(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$)4.27(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$)4.92(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$) 5.93(1H, s) 6.76-6.84(2H, m) 7.42(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$)7.47-7.55(1H, m) 7.65(1H, s) 7.76(1H, d, $J=2.0$) 7.88(1H, s)7.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)MS : $\text{MH}^+ = 433$

【0250】(II)

状態：固体

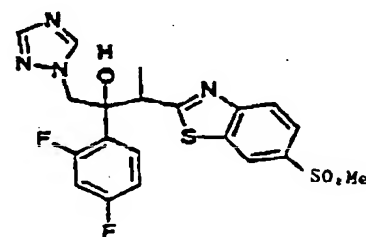
NMR : δ 溶媒 CDCl_3 1.24(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 2.57(3H, s) 4.06(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$)4.27(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$) 4.92(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$) 5.93(1H, s)6.76-6.84(2H, m) 7.42(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$) 7.47-7.55(1H, m)7.65(1H, s) 7.76(1H, d, $J=2.0$) 7.88(1H, s) 7.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)MS : $\text{MH}^+ = 433$

【0251】実施例33

構造式

【0252】

【化89】



50 【0253】で表される化合物 (I) 及びそのジアステ

レオマーである化合物 (II) の製造。

【0254】実施例32により得られた化合物又はそのジアステレオマーから、実施例12に記載の手順と同様な手順によりそれぞれ上記化合物 (I) 及びそのジアステレオマーである化合物 (II) を得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0255】 (I)

状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3

1.29(3H, d, J=7.2Hz) 3.13(3H, s) 4.18(1H, q, J=7.2Hz)
4.24(1H, d, J=14.12Hz)
4.98(1H, d, J=14.2Hz) 5.68(1H, s) 6.79-6.86(2H, m) 7.4
9-7.56(1H, m)
7.70(1H, s) 7.84(1H, s) 8.06(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz) 8.19
(1H, d, J=8.8Hz)
8.58(1H, d, J=2.0Hz)

MS : $\text{MH}^+ = 465$

【0256】 (II)

状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3

1.71(3H, d, J=6.8Hz) 3.08(3H, s) 4.22(1H, q, J=6.8Hz)
4.73(1H, d, J=14.0Hz) 4.98(1H, d, J=14.0) 5.72(1H, s)
6.47-6.54(1H, m)
6.64-6.71(1H, m) 7.12-7.19(1H, m), 7.72(1H, s) 7.96(1
H, dd, J=1.7, 8.8Hz)
8.02(1H, s) 8.04(1H, d, J=8.8Hz) 8.41(1H, brd, J=1.7Hz)

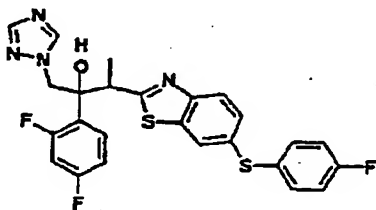
MS : $\text{MH}^+ = 465$

【0257】実施例34

構造式

【0258】

【化90】



【0259】で表される化合物の製造。

【0260】2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代わりに、製造例7に記載の手順と同様な手順により製造された2-エチル-6-(4-フルオロフェニルチオ)ベンゾチアゾールを使用して実施例19に記載の手順と同様な手順により目的物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

【0261】状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3

1.24(3H, d, J=7.2Hz) 4.07(1H, q, J=7.2Hz) 4.26(1H, d, J=14.4Hz)
4.92(1H, d, J=14.4Hz) 5.84(1H, s) 6.76-6.84(2H, m)

7.06(2H, br-dd, J=8.6, 8.6Hz) 7.39-7.44(3H, m) 7.47-7.55(1H, m)

7.66(1H, s) 7.77(1H, d, J=1.6Hz) 7.86(1H, s) 7.93(1H, d, J=8.8Hz)

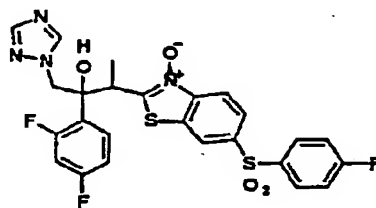
MS : $\text{MH}^+ = 513$

【0262】実施例35

構造式

【0263】

【化91】

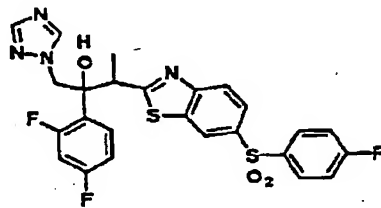


【0264】で表される化合物 (I) 及び

【0265】構造式

【0266】

【化92】



【0267】であらわされる化合物 (II) の製造。

【0268】実施例34により製造された化合物から実施例12に記載の手順と同様な手順により上記化合物の混合物を製造し、この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離して上記各々化合物を製造した。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0269】 (I)

状態：固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl_3)

1.27(3H, d, J=7.2Hz) 4.22(1H, d, J=14.4Hz) 4.63(1H, q, J=7.2Hz)

5.11(1H, d, J=14.4Hz) 6.56(1H, brs) 6.76-6.87(2H, m)

7.23(2H, br-dd, J=8.4, 8.4Hz) 7.46-7.54(1H, m) 7.68(1H, s) 7.92(1H, s)

7.99-8.04(2H, m) 8.12(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz) 8.32(1H, d, J=8.4Hz)

8.51(1H, br-d, J=1.6Hz)

MS : $\text{MH}^+ = 561$

【0270】 (II)

状態：固体

NMR : δ 溶媒 CDCl_3

1.26(3H, d, J=7.2Hz) 4.14(1H, q, J=7.2Hz) 4.19(1H, d, J=

14.4Hz)
 4.94(1H, d, J=14.4Hz) 5.64(1H, s) 6.78-6.85(2H, m)
 7.20(2H, br-dd, J=8.6, 8.6Hz) 7.47-7.54(1H, m) 7.68(1H, s)
 7.81(1H, s) 7.98-8.03(3H, m) 8.12(1H, d, J=8.8Hz) 8.58(1H, d, J=2.0Hz)

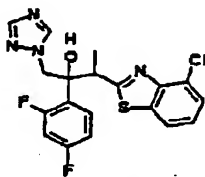
MS : MH⁺ = 545

【0271】実施例36

構造式

【0272】

【化93】



【0273】の化合物の製造。

【0274】実施例19に記載の手順と同様な手順により、ただし2-エチル-6-クロロ-ベンゾチアゾールの代わりに2-エチル-4-クロロ-ベンゾチアゾールを使用して目的物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

【0275】状態：油状

NMR : δ 溶媒 CDCl₃

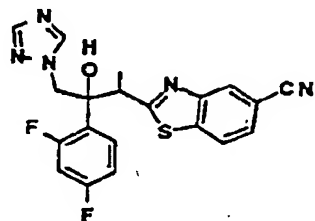
1.26(3H, d, J=8.0Hz) 4.19(1H, q, J=8.0Hz) 4.34(1H, d, J=15.2Hz)
 4.96(1H, d, J=15.2Hz) 5.92(1H, brs) 6.78-6.84(2H, m)
 7.34-7.40(1H, m)
 7.50-7.58(2H, m) 7.68(1H, s) 7.78-7.58(2H, m) 7.68(1H, s)
 7.78-7.85(1H, m) 7.92(1H, s)

【0276】実施例37

構造式

【0277】

【化94】



【0278】で表される化合物の製造。

【0279】実施例22に記載の手順と同様な手順により、ただし2-エチル-6-シアノ-ベンゾチアゾールの代わりに2-エチル-4-シアノ-ベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0280】状態：油状

NMR : δ 溶媒 CDCl₃

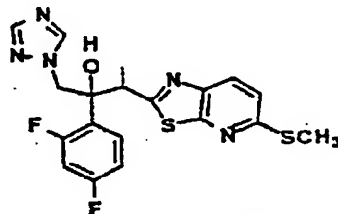
1.26(3H, d, J=7.1Hz) 4.15(1H, q, J=7.1Hz) 4.22(1H, d, J=14.2Hz)
 4.98(1H, d, J=14.2Hz) 5.63(1H, brs) 6.78-6.86(2H, m)
 7.48-7.56(1H, m) 7.67(1H, dd, J=8.2, 1.5Hz) 7.70(1H, s)
 7.84(1H, s)
 8.03(1H, d, J=8.2Hz) 8.33(1H, d, J=1.5Hz)

【0281】実施例38

構造式

10 【0282】

【化95】



【0283】で表される化合物の製造。

【0284】2-エチル-6-クロロ-7-アザベンゾチアゾール(3.16g)とナトリウムチオメトキシド(1.67g)をN-メチルピロリドン(9ml)中90℃で1時間反応させた。冷却後水と酢酸エチルを加え分液、有機層を水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(ヘキサン：酢酸エチル：10：1)し、中間化合物2-エチル-6-チオメトキシ-7-アザベンゾチアゾール(2.25g)を得た。この中間化合物を使用して、実施例19と同様な手順により目的物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

30 【0285】mp : 185-186 °C

NMR : δ 溶媒 (CDCl₃)

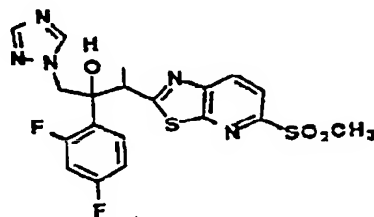
1.25(3H, d, J=7.2Hz) 2.65(3H, s) 4.03(1H, q, J=7.2Hz)
 4.30(1H, d, J=14.2Hz)
 4.94(1H, d, J=14.2Hz) 5.75(1H, s) 6.77-6.85(2H, m) 7.31(1H, d, J=8.4Hz)
 7.48-7.55(1H, m) 7.68(1H, s) 7.86(1H, s) 8.02(1H, d, J=8.4Hz)

【0286】実施例39

構造式

40 【0287】

【化96】



【0288】で表される化合物の製造。

50 【0289】実施例38により得られた化合物(400mg)を

49

ジクロロメタン(4ml)にとかし、メタクロロ過安息香酸(476mg)を加えて1.5時間室温でかくはんした。ジクロロメタンを加えた重ソウ水、水で順次洗い乾燥し、溶媒を留去して目的物を得た(452mg)。この化合物の物性を下記に示す。

【0290】mp: 211-214 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 30(3H, d, J=7.0Hz) 3. 32(3H, s) 4. 14(1H, q, J=7.0Hz)

4. 23(1H, d, J=14.4Hz)

5. 01(1H, d, J=14.4Hz) 5. 59(1H, s) 6. 80-6. 86(2H, m) 7. 4

8-7. 56(1H, m)

7. 72(1H, s) 7. 82(1H, s) 8. 25(1H, d, J=8.4Hz) 8. 47(1H,

d, J=8.4Hz)

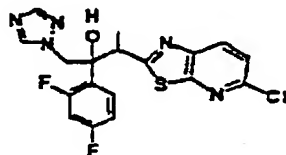
MS: M⁺ = 466

【0291】実施例40

構造式

【0292】

【化97】



【0293】で表される化合物の製造。

【0294】実施例38に記載の手順と同様な手順により、ただし中間化合物として2-エチル-6-クロロ-7-アザベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0295】mp: 177-178 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 27(3H, d, J=7.2Hz) 4. 07(1H, d, J=7.2Hz) 4. 27(1H, d, J=14.0Hz)

4. 96(1H, d, J=14.0Hz) 5. 63(1H, s) 6. 78-6. 85(2H, m) 7. 4

7(1H, d, J=8.4Hz)

7. 48-7. 55(1H, m) 7. 70(1H, s) 7. 83(1H, s) 8. 19(1H, d, J=

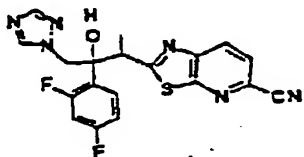
8.4Hz)

【0296】実施例41

構造式

【0297】

【化98】



【0298】で表される化合物の製造。

2-エチル-7-アザベンゾチアゾール(2.95g)をジクロロメタン(30ml)中にとかし、メタクロロ過安息香酸

50

(4.7g)を室温にて加えた。3.5時間後メタクロロ過安息香酸(2.3g)をさらに加えた。反応終了後、亜硫酸ナトリウム水溶液で冰冷下処理した。ジクロロメタンで希釈し、有機層を重ソウ水、水、食塩水で順次洗って乾燥し、溶媒を留去して2-エチル-7-アザベンゾチアゾール-7-オキシド(2.69g)を得た。これをジクロロメタン(27ml)中に加え、ジメチルアミノカルバモイルクロリド(4.16g)トリメチルシリルシアニド(5.69ml)トリエチルアミン(6.3ml)を順次加え、室温にて8時間反応させたトリメチルシリルシアニド(2.5ml)ジメチルアミノカルバモイルクロリド(2.5ml)を追加した。室温にて2日間反応させた後、重ソウ水を加えて1時間かくはんした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗、乾燥、留去した。シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール: 200:1で溶出)で精製の後ジクロロメタン-イソプロピルエーテルで再結晶し、2-エチル-6-シアノ-7-アザベンゾチアゾールの代わりに上記化合物を使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0299】mp: 170-173 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 30(3H, d, J=7.0Hz) 4. 13(1H, qd, J=7.0Hz, 0.8Hz) 4. 25(1H, d, J=14.0Hz)

4. 98(1H, d, J=14.0Hz) 5. 59(1H, d, J=0.8Hz) 5. 59(1H, d, J=0.8Hz)

6. 79-6. 86(2H, m) 7. 49-7. 56(1H, m) 7. 72(1H, s) 7. 81(1H, s)

7. 84(1H, d, J=8.4Hz) 8. 35(1H, d, J=8.4Hz)

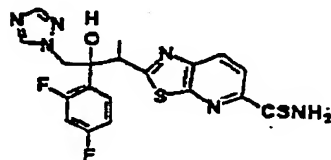
MS: MH⁺ = 413

【0300】実施例42

構造式

【0301】

【化99】



【0302】で表される化合物の製造。

【0303】実施例41により製造された化合物から実施例24に記載の手順と同様な手順により目的物を製造した。この化合物の物性を下記に示す。

【0304】状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1. 30(3H, d, J=7.2Hz) 4. 12(1H, q, J=7.2Hz) 4. 28(1H, d, J=14.4Hz)

5. 00(1H, d, J=14.4Hz) 5. 65(1H, s) 6. 80-6. 87(2H, m) 7. 4

9-7. 56(1H, m)

51

7.70(1H, s) 7.70-7.76(1H, brs) 7.80(1H, s) 8.33(1H, d, J=8.8Hz)

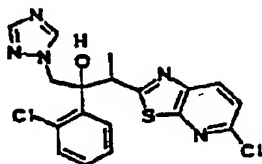
8.91(1H, d, J=8.8Hz) 9.32-8.38(1H, br-s)

【0305】実施例43

構造式

【0306】

【化100】



【0307】で表される化合物の製造。

【0308】実施例40に記載の手順と同様な手順により、ただし1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2',4'-ジフルオロアセトフェノンの代りに1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2'-クロロアセトフェノンを使用し目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0309】状態：固体

NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)

1.22(3H, d, J=7.2Hz) 4.22(1H, d, J=14.4Hz) 4.67(1H, q, J=7.2Hz) 5.55(1H, s)

5.60(1H, d, J=14.4Hz) 7.18-7.22(2H, m) 7.34-7.38(1H, m)

7.46(1H, d, J=8.8Hz) 7.68(1H, s) 7.69-7.73(1H, s) 7.81(1H, s)

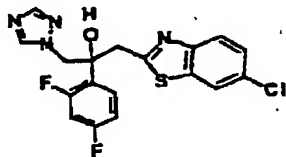
8.20(1H, d, J=8.8Hz)

【0310】実施例44

構造式

【0311】

【化101】



【0312】で表される化合物の製造。

【0313】実施例19に記載の手順と同様な手順により、ただし2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代りに2-メチル-6-クロロベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0314】状態：固体

NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)

3.43(1H, d, J=15.2Hz) 3.88(1H, d, J=15.2Hz) 4.65(1H, d, J=14.2Hz)

4.70(1H, d, J=14.2Hz) 6.03(1H, s) 6.69-6.74(1H, m) 6.7-6.81(1H, m)

52

7.40(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.42-7.50(1H, m) 7.75(1H, dd, J=2.0Hz)

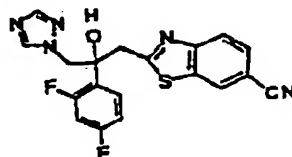
7.82(1H, d, J=8.8Hz) 7.85(1H, s) 8.18(1H, s)

【0315】実施例45

構造式

【0316】

【化102】



【0317】で表される化合物の製造。

【0318】実施例44に記載の手順と同様な手順により、ただし2-メチル-6-クロロベンゾチアゾールの代りに2-メチル-6-シアノベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0319】mp：176-178 °C

20 NMR： δ 溶媒 CDCl₃

3.52(1H, d, J=15.4Hz) 3.95(1H, d, J=15.4Hz) 4.69(2H, s) 5.87(1H, s)

6.71-6.82(2H, m) 7.51-7.45(1H, m) 7.69(1H, dd, J=1.6Hz, 8.6Hz)

7.86(1H, s) 7.99(1H, dd, J=0.4Hz, 8.6Hz) 8.13(1H, dd, J=0.4Hz, 1.6Hz)

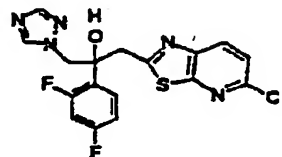
8.15(1H, s)

【0320】実施例46

構造式

30 【0321】

【化103】



【0322】で表される化合物の製造。

【0323】実施例40に記載の手順と同様な手順により、ただし2-エチル-6-クロロ-7-アザベンゾチアゾールの代りに2-メチル-6-クロロ-7-アザベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0324】mp：145-147 °C (MeOH)

NMR： δ 溶媒 (CDCl₃)

3.47(1H, d, J=15.2Hz) 3.90(1H, d, J=15.2Hz) 4.69(2H, s) 5.76(1H, s)

6.70-6.83(2H, m) 7.39(1H, d, J=8.4Hz) 7.42-7.49(1H, m) 7.86(1H, s)

50 8.08(1H, d, J=8.4Hz) 8.13(1H, z)

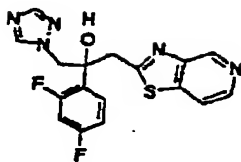
53

【0325】実施例47

構造式

【0326】

【化104】



【0327】で表される化合物の製造。

【0328】3-ニトロ-4-クロロピリジン塩酸塩(2038mg)をエタノール(42ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(2148mg)を加え、室温にて40分間攪拌した。この反応混合物にハイドロサルファイトナトリウム(6.67g)の水溶液を加え、80℃にて12時間、加熱攪拌した。不溶物を濾別した後、溶液を濃縮した。これをメタノール-水にて溶解し、シリカゲルにまぶし減圧乾燥した後(クロロホルム-メタノール 5:1→1:1)にて溶出すると、3-アミノ-4-メルカプトピリジン(892mg)が得られた。これに酢酸エチル7mlとモレキュラシーブ4Åを加え、窒素雰囲気下、20分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、メタノールに溶解し、シリカゲルに吸着させた。これをクロロホルム-メタノール=50:1にて溶出すると、2-メチル-5-アザベンゾチアゾール590mgが得られた。実施例44に記載の手順と同様な手順により、ただし2-メチル-6-クロロベンゾチアゾールの代わりに上記2-メチル-5-アザベンゾチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0329】mp: 137-138℃

NMR: δ 溶媒 (CD₃OD)

3.69(1H, d, J=14.8Hz) 4.08(1H, d, J=14.8Hz) 4.77(1H, d, J=14.4Hz)

4.87(1H, d, J=14.4Hz) 6.71-6.84(1H, m) 6.92-7.04(1H, m)

7.32-7.46(1H, m) 7.83(1H, s) 7.97(1H, d, J=5.2Hz)

8.37(1H, d, J=5.2Hz) 8.37(1H, s) 9.06(1H, s)

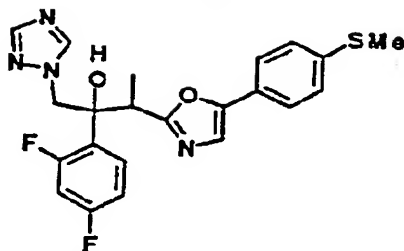
【0330】実施例48

構造式

【0331】

【化105】

54



【0332】で表される化合物の製造。

10 【0333】アジ化ナトリウム(2301mg)をジメチルスルホキシド(60ml)に溶解し、この中に2-ブromo-4'-チオメチルアセトフェノン(3000mg)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応混合物を200mlの氷水に開け、酢酸エチル(200ml×5)にて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル8:1)にて精製すると2-アジド-4'-チオメチルアセトフェノン(2155mg)が得られた。47mlのテトラヒドロフラン中にてジイソプロピルアミン(1.75ml)とn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(7.8ml)とから氷冷下に発生させたりチウムジイソプロピルアミン溶液を-78℃に冷却した後、これに2-アジド-4'-チオメチルアセトフェノン(2155mg)のテトラヒドロフラン溶液(19ml)を5分間かけて、滴下し、-78℃にて1時間攪拌した。次にプロピオニルクロリド(1.81ml)を滴下し、-78℃にて10分間、放置し、そのまま室温に昇温し、室温にて10分間攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、エーテルにて(300ml×3)抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製すると2-アジド-1-(4'-チオメチルフェニル)ピニルプロピオナート(1.98g)が得られた。これをシクロヘキサン(38ml)に溶解し、亜リン酸エステルを加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間攪拌し、その後90℃にて20時間加熱攪拌した。反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル30:1)により精製すると2-エチル-5-(4'-チオメチルフェニル)オキサゾール(630mg)が得られた。これを2-エチル-6-クロロベンゾチアゾールの代わりに使用して実施例19に記載の手順と同様な手順により目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0334】状態: 油状

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.55(3H, d, J=8.0Hz) 2.50(3H, s) 3.88(1H, q, J=8.0Hz)

4.69(1H, d, J=13.3Hz)

4.98(1H, d, J=13.3Hz) 5.56(1H, brs) 6.60-6.72(2H, m)

7.20-7.26(2H, m)

7.22-7.34(1H, m) 7.27(1H, s) 7.33-7.38(2H, m) 7.70(1H, s)

8.30(1H, s)

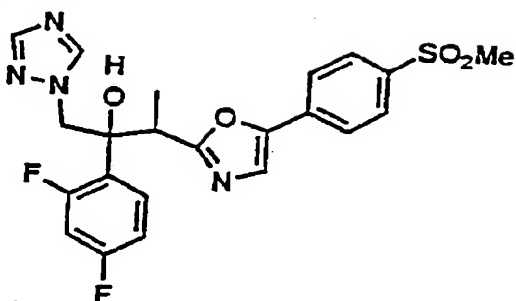
50 【0335】実施例49

55

構造式

【0336】

【化106】



【0337】の化合物の製造。

【0338】実施例48の生成物(77mg)をジクロロメタン(6.0ml)に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸(156mg)を加え、室温に昇温後、1時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン10mlを加え分液した。水層はさらにジクロロメタン(10ml×2)にて抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル4:1→ジクロロメタン-メタノール10:1)により精製すると目的化合物(54mg)が得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0339】状態：油状

NMR: δ 溶媒 (CDCl_3)

1.60(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 3.07(3H, s) 3.91(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4.71(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$) 5.00(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$) 5.40-5.50(1H, brs) 6.62-6.72(2H, m) 7.26-7.33(1H, m) 7.31(1H, s) 7.60-7.64(2H, m) 7.73(1H, s) 7.92-7.97(2H, m) 8.05(1H, s)

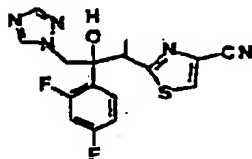
MS: m/e FAB 475(MH^+)

【0340】実施例50

構造式

【0341】

【化107】



【0342】で表される化合物及びそのジアステレオマーの製造。

【0343】2-エチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾール(1.58g)の10mlテトラヒドロフラン溶

56

液を、リチウムジイソプロピルアミドの20mlテトラヒドロフラン溶液(ジイソプロピルアミン1.40mlとブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)3.2mlより調製)に -65°C にて滴下した。次いで(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,4-ジフルオロフェニルアセトフェノンの10mlテトラヒドロフラン溶液を -65°C にて滴下した。1.5時間かくはんしたのち塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルと水とで分液した。有機層を水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残渣を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)20mlを加えて室温にて1時間かくはんした。酢酸エチルと水とで分液後有機層を水洗、乾燥、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=200:1)にて精製し、単一のジアステレオマー化合物(I)(464mg)を得た。もう一方のジアステレオマーと(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,4-ジフルオロアセトフェノンを含む分画はメタノール中水素化ホウ素ナトリウムで処理した後シリカゲルカラム分離し、もう一方のジアステレオマー化合物(II)564mgを得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0344】(I)

mp: $198-205^\circ\text{C}$ NMR: δ 溶媒 (CDCl_3)

1.20(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$) 4.06(1H, q, $J=14.4\text{Hz}$) 4.08(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4.96(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$) 5.41(1H, s) 6.77-6.83(2H, m) 7.42-7.49(1H, m) 7.75(1H, s) 7.80(1H, s) 8.05(1H, s)

MS: $\text{MH}^+ = 362$

【0345】(II)

mp: $191-194^\circ\text{C}$ NMR: δ 溶媒 (CDCl_3)

1.61(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$) 4.08(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4.66(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$) 4.98(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$) 5.37(1H, s) 6.58-6.70(2H, m) 7.12-7.18(1H, m) 7.75(1H, s) 7.79(1H, s) 7.97(1H, s)

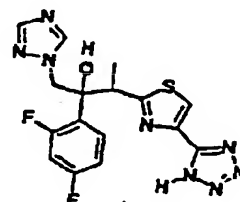
MS: $\text{MH}^+ = 362$

【0346】実施例51

構造式

【0347】

【化108】



57

【0348】で表される化合物の製造。

【0349】実施例50により製造された化合物150mg を N-メチル-ピロリドン 2ml に溶解させ NaN_3 54mg, $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ 115mg を加え油浴外温 100℃ で 5 時間加熱した。反応液に水を加え AcOEt で 3 回抽出し、水、飽和 NaCl 水で洗浄、 MgSO_4 乾燥後 AcOEt を留去した。残渣にアセトン 2ml, EtOH 4ml, H_2O 10ml を加え 1N HCl 水溶液で pH 3 に調整し放置すると固体が析出した。濾取して IPE で洗浄すると目的物 82mg が得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0350】状態：固体

NMR: δ (DMSO- d_6)

1. 13(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 4. 11-4. 14(1H, m) 4. 34(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$)

4. 80(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$) 6. 16(1H, s) 6. 93-6. 98(1H, m)

7. 18-7. 24(1H, m) 7. 28-7. 33(1H, m) 7. 61(1H, s) 8. 22(1H, s) 8. 45(1H, br-s)

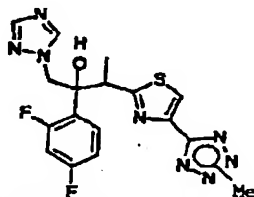
MS: $\text{MH}^+ = 405$

【0351】実施例52

構造式

【0352】

【化109】



【0353】で表される化合物の製造。

【0354】実施例51により得られた化合物80mgを DMF 1ml に溶解させ、 CsCO_3 65mgを加え油浴外温 60℃ で 30 分加熱しさらに CH_3I 0.02ml を加え室温で 30 分攪拌した。反応液に H_2O を加え AcOEt で抽出、 H_2O , NaCl 水溶液で洗浄、 MgSO_4 乾燥後 AcOEt を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 20g, CH_2Cl_2 , 次いで CH_2Cl_2 中 1% MeOH 溶液, CH_2Cl_2 中 2% MeOH 溶液) で精製すると目的物が 58mg 得られた。この化合物の物性を下記に示す。

【0355】状態：固体

NMR: δ (CDCl_3)

1. 22(0.9H, d, $J=7.1\text{Hz}$) 1. 25(2.1H, d, $J=7.1\text{Hz}$) 4. 08-4. 21(2H, m)

4. 45(0.9H, s) 4. 49(2.1H, s) 4. 95(0.7H, d, $J=14.2\text{Hz}$)

5. 00(0.3H, d, $J=14.8\text{Hz}$) 5. 40(0.7H, s) 5. 53(0.3H, s)

6. 76-6. 84(2H, m) 7. 45-7. 52(1H, m) 7. 72(0.3H, s) 7. 75(0.7H, s)

7. 78(0.7H, s) 7. 81(0.3H, s) 8. 14(0.3H, s) 8. 35(0.7H, s)

MS: $\text{MH}^+ = 419$

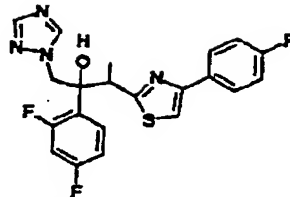
【0356】実施例53

58

構造式

【0357】

【化110】



10 【0358】で表される化合物 (I) 及びそのジアステレオマーの化合物 (II) の製造。

【0359】実施例50に記載の手順と同様な手順により、ただし 2-エチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールの代りに 2-エチル-4-(4'-フルオロフェニル)-5-トリメチルシリルチアゾールを使用してそれぞれの目的物を得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0360】(I)

mp: 122-124℃

20 NMR: δ 溶媒 (CDCl_3)

1. 67(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 4. 09(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 4. 73(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$)

4. 93(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$) 6. 14(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$) 6. 48-6. 54(1H, m)

6. 66-6. 73(1H, m) 7. 06-7. 12(3H, m) 7. 67(1H, s) 7. 71-7. 74(2H, m) 8. 05(1H, s)

【0361】(II)

mp: 87-89℃

NMR: δ 溶媒 (CDCl_3)

30 1. 23(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$) 4. 06(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4. 28(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$)

4. 89(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$) 6. 04(1H, s) 6. 77-6. 85(2H, m) 7. 13-7. 17(1H, m)

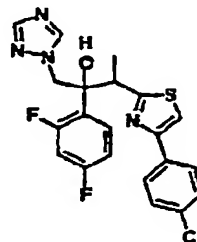
7. 41(1H, s) 7. 47-7. 55(1H, m) 7. 67(1H, s) 7. 85-7. 92(2H, m) 7. 90(1H, s)

【0362】実施例54

構造式

【0363】

【化111】



【0364】で表される化合物 (I) 及びそのジアステレオマーの化合物 (II) の製造。

50 【0365】実施例50に記載の手順と同様な手順によ

59

り、ただし 2-エチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールの代りに 2-エチル-4-(4'-クロロフェニル)-5-トリメチルシリルチアゾールを使用してそれぞれの目的物を得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0366】(I)

mp: 132-133 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.67(3H, d, J=7.0Hz) 4.10(1H, q, J=7.0Hz) 4.73(1H, d, J=13.9Hz)
4.93(1H, d, J=13.9Hz) 6.09(1H, s) 6.46-6.55(2H, m) 7.6
5-6.73(1H, m)
7.05-7.13(1H, m) 7.17(1H, s) 7.35-7.40(2H, m) 7.65-7.
70(2H, m)
8.04(1H, s)

【0367】(II)

mp: 162-164 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

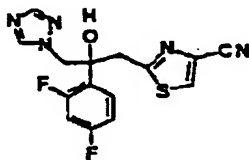
1.23(3H, d, J=7.1Hz) 4.06(1H, q, J=7.1Hz) 4.27(1H, d, J=14.4Hz)
4.89(1H, d, J=14.4Hz) 5.97(1H, s) 6.76-6.85(2H, m) 7.4
0-7.55(4H, m)
7.67(1H, s) 7.72-7.77(2H, m) 7.89(1H, s)

【0368】実施例55

構造式

【0369】

【化112】



【0370】で表される化合物の製造。

【0371】実施例50に記載の手順と同様な手順により、ただし 2-エチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールの代りに 2-メチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0372】状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

3.44(1H, d, J=15.0Hz) 3.81(1H, d, J=15.0Hz) 4.58(1H, d, J=14.2Hz)
4.74(1H, d, J=14.2Hz) 5.48(1H, s) 6.74-6.82(2H, m) 7.4
0-7.46(1H, m)
7.85(1H, s) 7.87(1H, s) 8.07(1H, s)

MS: MH⁺ = 348

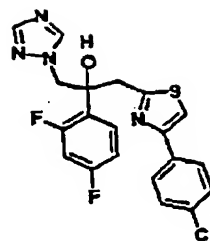
【0373】実施例56

構造式

【0374】

60

【化113】



10 【0375】で表される化合物の製造。

【0376】実施例50に記載の手順と同様な手順により、ただし 2-エチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールの代りに 2-メチル-4-シアノ-5-トリメチルシリルチアゾールを使用して目的物を得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0377】状態: 固体

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

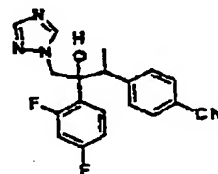
3.34(1H, d, J=15.3Hz) 3.85(1H, d, J=15.3Hz) 4.62(1H, d, J=14.2Hz)
4.71(1H, d, J=14.2Hz) 6.21(1H, s) 6.69-6.83(2H, m) 7.2
7(1H, s)
7.36-7.46(3H, m) 7.68-7.73(2H, m) 7.85(1H, s) 8.20(1
H, s)

【0378】実施例57

構造式

【0379】

【化114】



30

【0380】で表される化合物の製造。

【0381】AlCl₃ (5.88g) の CH₂Cl₂ (50ml) 懸濁液にジフルオロベンゼン (5.77g) を加え、次に 2-(4-シアノフェニル) アセチルクロリド (5.28g) の CH₂Cl₂ (30ml) 溶液を滴下した。6時間加熱還流の後氷水を加え CHCl₃ にて抽出される生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) に付し、CH₂Cl₂ - ヘキサン (1:1) にて溶出し化合物 4-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシ) エチルベンゾニトリル (2.45g) を得た。

【0382】この化合物 (1.2g) の EtOH (12ml) 溶液に 50% NaOH (0.67g) を加え、つづいて MeI (0.46ml) を滴下し、室温にて 4 時間かくはんした。酢酸エチルを加え水洗の後、有機層を留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン-CH₂Cl₂ = 3:1 → 1:1) にて精製し、化合物 4-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-2-オキシ) エチルベンゾニトリル
50 0.5g を得た。

61

【0383】 1.0M TMSCH₂MgCl エーテル溶液(3.9ml) を -78° に冷却し、前記化合物(0.5g)のエーテル(5ml) 溶液を滴下後、0℃まで昇温し、10分間かくはんした。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt で抽出し有機層を乾固させ、CH₂Cl₂(10ml)及びBF₃·OEt₂(0.24ml)を 0° にて加え、同温にて 1.5時間かくはんした。AcOEt を加え、NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄の後、溶媒を留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン-CH₂Cl₂ 3:1→1:1)にて精製し、化合物 4-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-2-プロベニルベンゾニトリル(0.2g)を得た。

【0384】 この化合物(200mg) のクロロホルム(4ml) 溶液に氷冷下メタクロロ過安息香酸(490mg)を加え一夜放置した。反応液を希Na₂CO₃、つづいて水で洗浄の後、有機層を留去して得られた残渣に DMF 5mlを加え、これを 1,2,4-トリアゾール(272mg)及び60% NaH(141mg)より調製される1,2,4-トリアゾールナトリウム塩の DMF(3ml)溶液に加えた。90℃にて2時間反応の後、酢酸エチルを加え、水洗の後、溶媒を留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン-酢酸エチル 1:1→1:2)に付し目的化合物50mgを得た。この化合物の物性を下記に示す。

【0385】 mp: 208-209 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

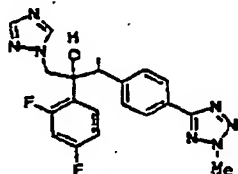
1.13(3H, t, J=7.1Hz) 3.38(1H, q, J=7.1Hz) 3.79(1H, d, J=14.5Hz)
4.79(1H, d, J=14.5Hz) 4.98(1H, d, J=1.5Hz) 6.74-6.81(2H, m) 7.44-7.51(1H, m)
7.64(2H, d, J=8.4Hz) 7.67(2H, d, J=8.4Hz) 7.72(1H, s) 7.75(1H, s)

【0386】 実施例58

構造式A

【0387】

【化115】

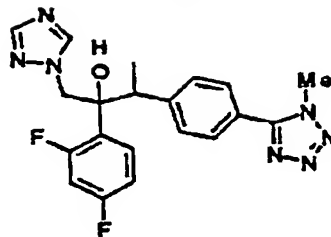


【0388】 の化合物及び構造式B

【0389】

【化116】

62



【0390】 の化合物の製造。

【0391】 i) 実施例57の化合物(625mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、NaN₃(345mg)及びEt₃N·HCl(731mg)と共に 100° にて7時間加熱した。不溶物を濾去の後、溶媒を減圧留去して得られる残渣に少量のエタノールを加え、水を添加した後、HCl にてpH 2に調整し、析出する固体を濾取、水洗の後、乾燥した。収量539mg。

【0392】 ii) 上記固体(514mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、Cs₂CO₃(422mg)及びMeI(0.089ml)を加え室温にて4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を3回水洗の後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂:EtOAc 4:1)で精製し構造式Aの化合物(333mg)及び構造式Bの化合物(93mg)を得た。それらの化合物の物性を下記に示す。

【0393】 A

mp: 216-218 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.17(3H, t, J=7.0Hz) 3.39(1H, q, J=7.0Hz) 3.89(1H, d, J=14.3Hz)
4.41(3H, s) 4.83(1H, d, J=14.3Hz) 4.83(1H, d, J=1.5Hz)
6.74-6.81(2H, m) 7.44-7.54(1H, m) 7.64(2H, d, J=8.4Hz)
7.71(1H, s)
7.75(1H, s) 8.14(2H, d, J=8.4Hz)

【0394】 B

mp: 169-171 °C

NMR: δ 溶媒 (CDCl₃)

1.17(3H, d, J=7.1Hz) 3.42(1H, q, J=7.1Hz) 3.88(1H, d, J=14.1Hz)
4.22(3H, s) 4.83(1H, d, J=14.1Hz) 4.95(1H, d, J=1.5Hz)
6.75-6.82(2H, m) 7.44-7.55(1H, m) 7.70-7.78(6H, m)

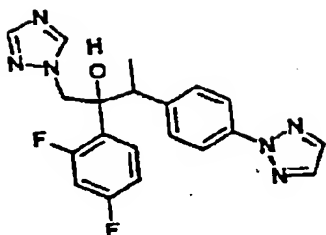
【0395】 実施例59

構造式

【0396】

【化117】

63



【0397】で表される化合物A及びそのジアステレオマーの化合物Bの製造。

【0398】実施例57に記載の手順と同様な手順により、ただし2-(4シアノフェニル)アセチルクロリドの代わりに2-(4-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)アセチルクロリドを使用して目的物を得た。これらの化合物の物性を下記に示す。

【0399】A

mp : 198-199 °C

NMR : δ 溶媒 (CDCl_3)

1.16(3H, d, J=7.1Hz) 3.39(1H, q, J=7.1Hz) 3.89(1H, d, J=14.1Hz)

4.83(1H, d, J=14.1Hz) 4.85(1H, s) 6.72-6.80(2H, m) 7.44-7.55(1H, m)

(33)

特開平8-53426

64

7.64(2H, d, J=8.6Hz) 7.72(1H, s) 7.76(1H, s) 7.83(2H, s)

8.08(2H, d, J=8.6Hz)

【0400】B

状態 : 固体

NMR : δ 溶媒 (CDCl_3)

1.58(3H, d, J=7.0Hz) 3.46(1H, q, J=7.0Hz) 4.67(1H, d, J=13.9Hz)

4.85(1H, d, J=1.3Hz) 5.03(1H, d, J=13.9Hz) 6.42-6.48(1H, m)

6.61-6.67(1H, m) 6.93-6.99(1H, m) 7.14(2H, brd, J=8.6Hz) 7.75(2H, s)

7.76(1H, s) 7.80(2H, brd, J=8.6Hz) 7.86(1H, s)

【0401】実験例

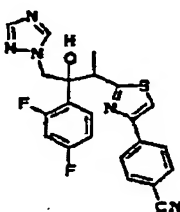
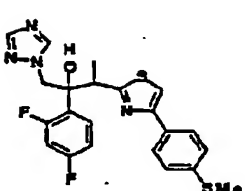
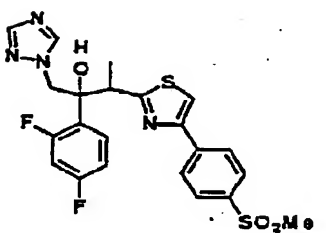
ICR系のマウス各5匹から成る群に、カンジダ・アルビカンスMCY8622株 (2×10^6 cfu/マウス) を経尾静脈感染させた。1時間経過後、マウス1Kg当り、第1表に示した化合物の2.5mgまたは10mgを経口投与した。7日間観察し、平均生存日数を算出して、

20 生体内(イン・ビボ)抗真菌活性の指標とした。

【0402】

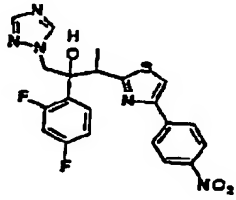
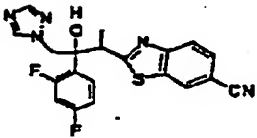
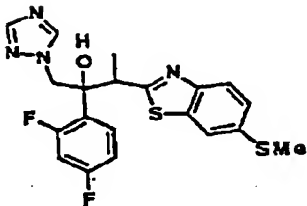
【表1】

第 1 表

化 合 物	平均生存日数 (日)	
	2.5 mg/kg	10 mg/kg
	7.0	7.0
	2.8	6.8
	2.6	5.6

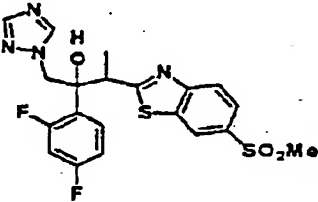
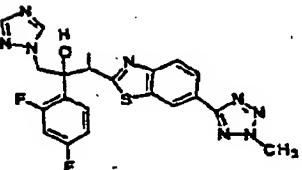
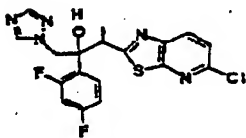
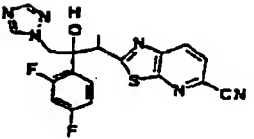
【表2】

第 1 表 (続き)

化 合 物	平均生存日数 (日)	
	2.5 mg/kg	10 mg/kg
	5.8	7.0
	7.0	7.0
	7.0	7.0

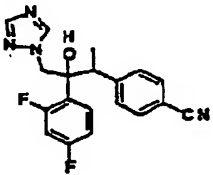
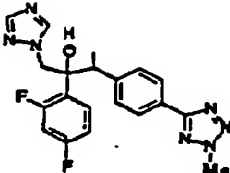
【表3】

第 1 表 (続き)

化 合 物	平均生存日数 (日)	
	2.5 mg/kg	10 mg/kg
	7.0	6.4
	6.8	7.0
	6.6	6.2
	6.4	6.4

【表4】

第 1 表 (続き)

化 合 物	平均生存日数 (日)	
	2.5 mg/kg	10 mg/kg
	7.0	7.0
	6.8	7.0

で第1表を構成する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435				
31/44				
C 0 7 D 403/10	2 4 9			
413/06	2 4 9			
417/06	2 4 9			
417/14	2 1 3			
	2 3 3			
	2 4 9			
513/04	3 4 3			
// C 0 7 M 7:00				

(72)発明者 鶴岡 明彦
茨城県つくば市吾妻3-19-1-2-203
(72)発明者 塚田 格
茨城県つくば市稲荷前9-7つくばね第2
寮406

(72)発明者 柳澤 学
茨城県つくば市天久保2-23-5メゾン学
園302
(72)発明者 豊澤 逸生
茨城県つくば市上広岡527-63

